Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. - L. Krüskemper

Schilddrüsenhormone und Lipidstoffwechsel: Eine Übersicht und neue Ergebnisse

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hans - Ulrich Eckerth

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0056

Aus der Medizinischen Klinik C und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-L. Krüskemper

Schilddrüsenhormone und Lipidstoffwechsel:

Eine Übersicht und neue Ergebnisse

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hans - Ulrich Eckerth

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. med. Arnold

Referent
gez.:
Prof. Dr. med. F.A. Horster

Korreferent
gez.:
Prof. Dr. med. W. Eickenbusch

1. PHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSE

2. PHYSIOLOGISCHE ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN SCHILDDRÜSE UND FETTSTOFFWECHSEL

2.1. Schilddrüsenhormone und Cholesterin
2.2. Schilddrüsenhormone und Triglyceride
2.3. Schilddrüsenhormone und freie Fettsäuren
2.4. Schilddrüsenhormone und Phospholipide
2.5. Schilddrüsenhormone und Lipoproteine

3. PHYSIOLOGIE DER PLASMALIPIDE UND -LIPO= PROTEINE UND ATHEROSKLEROSERISIKO

4. EINTEILUNG DER HYPERLIPOPROTEINÄMIEN NACH FREDRICKSON

5. SCHILDDRÜSENFUNKTIONSSTÖRUNGEN UND IHR EINFLUSS AUF DEN LIPIDSTOFFWECHSEL

5.1. Hypothyreose

5.1.1. Cholesterinstoffwechsel bei Hypothyreose
5.1.2. Triglyceridstoffwechsel bei Hypothyreose
5.1.3. Lipoproteinstoffwechsel bei Hypothyreose

5.2. Hyperthyreose

5.2.1. Stoffwechsel der freien Fettsäuren bei Hyperthyreose
5.2.2. Triglyceridstoffwechsel bei Hyperthyreose
5.2.3. Cholesterinstoffwechsel bei Hyperthyreose
5.2.4. Lipoproteinstoffwechsel bei Hyperthyreose

6. THERAPIE MIT SYNTHETISCHEN SCHILDDRÜSENHORMONEN

6.1. Therapie mit L - Schilddrüsenhormonen

6.2. Therapie mit D - Schilddrüsenhormonen und Thyroxin - Analoga

7. FRAGESTELLUNG

8. MATERIAL UND METHODE

8.1. Untersuchte Personengruppen

8.2. Radioimmunologische Bestimmung der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum

8.2.1. Bestimmung des Gesamt - Thyroxins im Serum

8.2.2. Bestimmung des Gesamt - Trijodthyronins im Serum

8.2.3. Der TRH - Test

8.3. Bestimmung des Cholesterinserumspiegels

8.4. Bestimmung des Triglyceridserumspiegels

8.5. Bestimmung des HDL - Cholesterinserumspiegels

8.6. Bestimmung des LDL - Cholesterinserumspiegels

9. ERGEBNISSE

10. DISKUSSION

11. ZUSAMMENFASSUNG

12. LITERATUR

Verzeichnis der Abkürzungen:

3',5' - AMP	Adenosin 3',5' - monophosphat
cAMP	Zyklo Adenosin - monophosphat
Chol	Cholesterin
DNA	Desoxyribonucleinsäure
D - T_4	Dextro - Thyroxin
D - T_3	Dextro - Trijodthyronin
HDL	High Density Lipoprotein
HDL - Chol	High Density Lipoprotein Cholesterin
HMG - CoA	beta - Hydroxy - beta - methylglutaryl - Coenzym A
HVL	Hypophysenvorderlappen
HWZ	Halbwertzeit
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IHK	Ischämische Herzkrankheit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LATS	Long - Acting - Thyroid- Stimulator
LCAT	Lecithin - Cholesterin - Acyl - Transferase
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL - Chol	Low Density Lipoprotein Cholesterin
L - T_4	Levo - Thyroxin
L - T_3	Levo - Trijodthyronin
PBI	Protein Bound Iodine
PHLA	Postheparinlipolytische Aktivität
RIA	Radioimmunoassay

RNA	Ribonucleinsäure
T_4	Thyroxin
T_3	Trijodthyronin
TBG	Thyroxin - bindendes Globulin
TG	Triglyceride
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon, Thyreotropin
TSI	Thyroid Stimulating Immunglobulin
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

1. PHYSIOLOGIE DER SCHILDDRÜSE

Die menschliche Schilddrüse produziert und sezerniert die beiden für einen intakten Stoffwechsel unentbehrlichen Hormone L - Thyroxin (L - T_4) (s. Abb. 1) und L - Trijodthyronin (L - T_3) (s. Abb. 2).

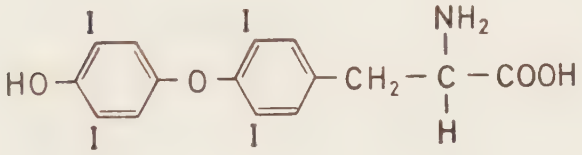


Abb. 1 Tetrajodthyronin = Thyroxin = T_4

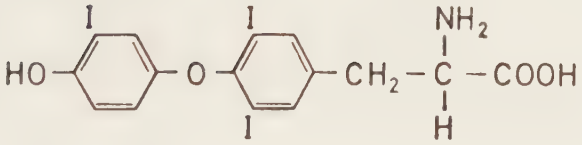


Abb. 2 Trijodthyronin = T_3

Die Einbettung der Schilddrüse in einen Regelkreis gewährleistet eine dem Bedarf in der Peripherie entsprechende Hormonproduktion und -sekretion. Die hormonelle Aktivität der Schilddrüse und die Inkretion

der Hormone T_4 und T_3 werden durch das im Hypophysenvorderlappen (HVL) gebildete Theroidea - stimulierende Hormon (TSH) kontrolliert, dessen Ausschüttung durch das hypothalamische Thyreotropin - Releasing Hormon (TRH) gesteuert wird (vgl. Abb. 3).

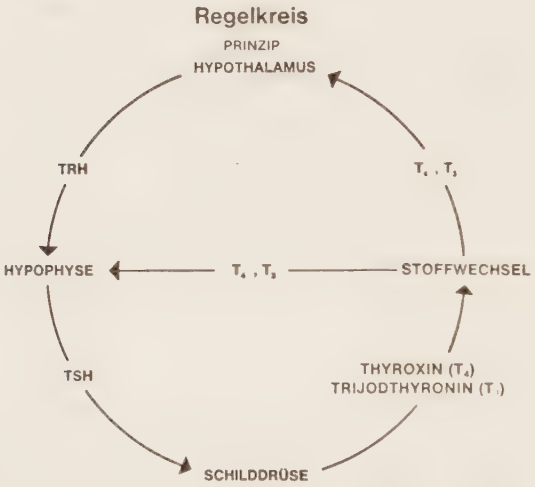


Abb. 3 Schilddrüsenhormonregelkreis

Die physiologische Sekretionsrate der Schilddrüse beträgt für L - Thyroxin ca. 85 ug pro Tag und für L - Trijodthyronin ca. 10 ug pro Tag, wobei in der Peripherie ca. 40 ug Thyroxin zu Trijodthyronin konvertiert wird. Nach ihrem Eintritt in die Blutbahn werden die beiden Hormone zu über 99 % an spezifische

Serumeiweißkörper gebunden, so daß nur ein geringer Teil der sezernierten Hormone (weniger als 0,1 %) als freies Hormon den Stoffwechselvorgängen zur Verfügung steht.

Bei gleichem Wirkungsspektrum wirkt T_3 schneller als T_4 . Dies ist u.a. dadurch erklärbar, daß L - Trijodthyronin die Blutbahn bei einer Halbwertzeit (HWZ) von 10 - 12 Stunden schneller verläßt als L - Thyroxin mit einer HWZ von ca. 8 Tagen und weniger stark als T_4 proteingebunden ist.

Der Wirkort der freien Hormone liegt nach Bindung an spezifische Rezeptoren entweder in den Membranen der Mitochondrien oder aber, was sich als immer wahrscheinlicher erweist, im Zellkern direkt, wobei auf die Transkription der DNA / RNA Einfluß genommen wird (1,5).

Das für die Hormonsynthese erforderliche Jod wird mit der Nahrung aufgenommen und kann von der Schilddrüse gegenüber einem Konzentrationsgefälle angereichert werden. Die Schilddrüse unterhält damit unter physiologischen Verhältnissen einen Jodvorrat von 2 - 6 mg. Das optimale tägliche Jodangebot mit der Nahrung liegt bei ca. 200 ug, jedoch ist eine Minderfunktion der Schilddrüse und eine strumigene TSH - Mehrinkretion erst bei Zufuhr von weniger als 75 ug Jod pro Tag nachgewiesen (2,3).

2. PHYSIOLOGISCHE ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN SCHILDDRÜSE UND FETTSTOFFWECHSEL

Seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, daß eine enge Beziehung zwischen dem Lipidstoffwechsel und der Schilddrüsenfunktion besteht (4).

Einen bedeutenden pathophysiologischen Hinweis auf diesen Zusammenhang stellt die Tatsache dar, daß das Fettgewebe bei einem hyperthyreoten Patienten durch den hohen kalorischen Umsatz sehr schnell schwindet und daß gleichzeitig die freien Fettsäuren im Plasma zur vermehrten Energiebereitstellung erhöht sind (1,5). Bereits jetzt sei darauf hingewiesen, daß Myxödempatienten häufiger und frühzeitiger als Folge ihrer erhöhten Blutlipide an Verschlußkrankheiten der Gliedmaßen- oder Koronararterien leiden als gesunde, euthyreote "Kontrollpersonen"(6,7).

Diese Beispiele verdeutlichen, wie sehr der Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel von einer intakten Schilddrüsenfunktion abhängt.

Wie bereits weiter oben erwähnt, greifen die Schilddrüsenhormone mit hoher Wahrscheinlichkeit direkt im Zellkern an der DNA/RNA - Transkription an, wobei die Aktivierung des Adenylcyclasesystems mit zyklischem 3'-5'-AMP als "second messenger" eine entscheidende Rolle spielt (1). Die Einwirkung über das Adenylcyclasesystem läßt sich dadurch dokumentieren, daß die Adenylcyclase im Fettgewebe hyperthyreoter Patienten erhöht, bei Hypothyreoten dagegen erniedrigt ist (1). Durch diesen Mechanismus können Thyroxin und Trijodthyronin u.a. die Bildung aller Enzyme beeinflussen, die für die Synthese und den Ab-

bau von Fettsäuren, Triglyceriden, Cholesterin, Phospholipiden und ihrer Transportproteine im Blut, den Lipoproteinen notwendig sind (5).

Die Wirkung der Schilddrüse auf den Lipidstoffwechsel erfolgt also zu einem erheblichen Teil über die Beeinflussung der Proteinsynthese.

Die Effekte der Schilddrüsenhormone auf die einzelnen Lipide des Blutes sind jedoch recht unterschiedlich.

2.1. Schilddrüsenhormone und Cholesterin

Die unter der oben genannten Fragestellung am besten untersuchte Lipidfraktion ist die des Cholesterins, das sowohl unter physiologischen als auch pathologischen Verhältnissen am stärksten unter der Kontrolle der Schilddrüsenfunktion steht.

Das Serumcholesterin hat seinen Ursprung in der endogenen Synthese und in der Nahrungsaufnahme. Die absorbierte Menge fällt aber mit durchschnittlich 300 mg/die gegenüber dem endogen synthetisierten Cholesterin von ca. 1 g/die nicht sehr ins Gewicht (5). Dazu kommt, daß die Absorption im Darm durch die Schilddrüsenfunktion nicht beeinflußt wird, dagegen aber die Synthese, der Abbau und die Elimination des Cholesterins (1).

Die Schilddrüsenhormone greifen an dem Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, die in Leber und Darm stattfindet, der HMG - CoA - Reduktase an, wahrscheinlich über eine Stimulierung der Proteinsynthese. Die Aktivität dieses Enzyms und somit die

Syntheserate verhält sich direkt proportional zum Schilddrüsenhormonspiegel. Ausscheidung und Abbau des Cholesterins spielen jedoch für den Plasmaspiegel eine wesentlich wichtigere Rolle als die Synthese, denn sowohl Tierversuche als auch klinische Versuche von Miettinen 1968 (8) an hypothyreoten Patienten haben gezeigt, daß der cholesterinsenkende Effekt der Schilddrüsenhormone dadurch zustande kommt, daß die Ausscheidung des Cholesterins im Darm sowie der Abbau in der Leber wesentlich stärker stimuliert wird als die Syntheserate des Cholesterins. Durch diese Mechanismen lassen sich die später zu besprechenden charakteristischen Veränderungen der Serumcholesterinwerte bei Schilddrüsenfunktionsstörungen erklären.

2.2. Schilddrüsenhormone und Triglyceride

Nicht ganz so eindeutig wie beim Cholesterin sind die Beziehungen des Triglyceridstoffwechsels zu der Schilddrüsenfunktion. Dies äußert sich auch in den unterschiedlichen Versuchsergebnissen vieler Untersucher, die die Relation von Thyroxin und Trijodthyronin zu den Serumtriglyceriden beobachteten (9,10,11,12,13,14,15).

Als mögliche Erklärung hierfür gilt, daß sowohl die Produktion der endogenen Triglyceride und ihre Umsatzrate und -geschwindigkeit im Körper als auch ihre Elimination aus dem Organismus unter der Kontrolle der Schilddrüsenfunktion stehen, wobei ein wechselndes Verhältnis von Produktion zu Elimination die Differenz der Plasmawerte in den verschiedenen Versuchsgruppen erklären könnte (1).

2.3. Schilddrüsenhormone und freie Fettsäuren

Schilddrüsenhormone führen weiterhin zu einer starken Lipolyse und einer gesteigerten Synthese der Fettsäuren in der Leber mit konsekutivem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut. Dabei stellt sich heraus, daß der "Turnover der freien Fettsäuren den Plasmakonzentrationen von T_4 und T_3 direkt proportional ist" (1). Versuche mit beta - Rezeptorenblockern in jüngster Zeit lassen darauf schließen, daß sich die Schilddrüsenhormone für die Stimulierung der Lipolyse der Katecholamine als Mittler bedienen (1,16). Zwar läßt sich durch beta - Rezeptorenblockade der Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma nicht verhindern, wohl aber der Anstieg des freien Glycerins als Indikator für das Ausmaß der Lipolyse und des Gesamtturnovers der freien Fettsäuren.

Die Aktivierung der Lipolyse über die beta - Rezeptoren geschieht wiederum durch Stimulierung der Adenylcyclaseproduktion mit vermehrter Bildung von cAMP.

2.4. Schilddrüsenhormone und Phospholipide

Die Phospholipide sind die im Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion wohl am wenigsten beachtete und untersuchte Lipidfraktion. Neuere Untersuchungen lassen zwar einen gewissen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Phospholipidplasmaspiegel und Schilddrüsenfunktion erkennen, sie sind jedoch ohne pathognomonischen Charakter und ohne klinische Relevanz (1).

2.5. Schilddrüsenhormone und Lipoproteine

Entwicklungen in der Lipid- und Atherosklerose-forschung lassen es nicht zu, die oben aufgeführten und erläuterten Lipidfraktionen isoliert zu betrachten, denn der Stoffwechsel des Cholesterins, der Triglyceride und der Phospholipide sind an die Transportfunktion der Lipoproteine gebunden. Zudem erfordert ein relevanter Überblick über den Lipidstatus eines Patienten die Kenntnis der Verteilung der Lipide auf die einzelnen Lipoproteinklassen (17).

Die Lipoproteine sind wasserlösliche Komplexe aus einem Apoproteinanteil und den Blutlipiden in unterschiedlichen Konzentrationen (vgl. Tabelle 2) und dienen dem Transport der wasserunlöslichen Fette im Blut. Weiterhin erfolgt die Sekretion der Fette in das Plasma und ihre Elimination aus dem Serum immer in Kopplung an ein Lipoprotein.

Zur Isolierung und Charakterisierung der Lipoproteine sind besonders Elektrophorese, Ultrazentrifuge und Fällungsmethoden von praktischer Bedeutung.
Damit läßt sich folgende Klassifikation finden:

Dichte	elektrophoretische Wanderungsgeschw.	Apoprotein-anteil
HDL	alpha	A
LDL	beta	B
VLDL	prä - beta	A,B,C
Chylomikronen	- - -	A,B,C

TABELLE 1

Die Chylomikronen transportieren die aus dem Darm resorbierten Fette und sind normalerweise nur in der Verdauungsphase postprandial nachweisbar.

Dichteklasse	Chylomikronen	VLDL	LDL	HDL
Größe	1000-10000 A	300 - 700 A	150 - 250 A	75 - 100 A
Zusammensetzung in %				
Protein	1 %	8-10 %	20 %	50 %
Phospholipide	4 %	18 %	23 %	30 %
Cholesterin	6 %	19 %	45 %	18 %
Triglyceride	85 - 90 %	50 %	10 %	2-5 %
elektrophoretische Mobilität	keine Wanderung	prä-beta	beta	alpha
Apoproteine	A, B, C	A, B, C	B	A
atherogenes Risiko	gering	fraglich	sehr hoch	Schutzfaktor

TABELLE 2:

Zusammensetzung, elektrophoretische Mobilität und ultrazentrifugale Dichteklassen der Lipoproteine

Die VLDL = VERY LOW DENSITY LIPOPROTEINE, die hauptsächlich in der Leber gebildet werden, stellen die Transportform der im Organismus synthetisierten endogenen Triglyceride dar. Sie transportieren ca. 75 % der Gesamttriglyceride und ca. 15 % des Gesamtcholesterins. Der Abbau der VLDL erfolgt durch einen stufenweisen Übergang der VLDL zu kleineren triglyceridärmeren, aber cholesterinreicheren Partikeln, wobei eine relativ kurzlebige Zwischenstufe, das sogenannte IDL = INTERMEDIATE DENSITY LIPOPROTEIN entsteht. Aus IDL entsteht durch weitere Anreicherung von Cholesterin in der Peripherie das stabile LDL = LOW DENSITY LIPOPROTEIN, das einen Cholesteringehalt von ca. 45 % hat und ca. 70 % des Gesamtcholesterins transportiert. Diese Lipoproteinfraktion ist, wie noch später erläutert wird, mit dem größten atherogenen Risiko belastet.
Das HDL = HIGH DENSITY LIPOPROTEIN wird in Leber und Intestinum gebildet und ist das proteinreichste Lipoprotein mit 50 % Proteinanteil und 50 % Lipidanteil. Neuerdings geht man dazu über, die HDL - Fraktion in die zwei Hauptgruppen HDL_2 und HDL_3 einzuteilen oder sogar mit Hilfe der analytischen Ultrazentrifuge die Fraktionen HDL_{2a} , HDL_{2b} und HDL_3 zu unterscheiden, wobei allerdings bisher dieser Differenzierung keine Konsequenzen in der Beurteilung der High Density Lipoproteine zukommt (20). Insgesamt wird nämlich der HDL - Fraktion eine protektive Wirkung bei der Entstehung der Atherosklerose zugeschrieben, wie später noch eingehend erläutert wird.

Durch die enge Verknüpfung des Lipidhaushalts mit dem der Lipoproteine ist es naheliegend, daß die Schilddrüsenhormone ebenfalls einen zum Teil erheb-

lichen Einfluß auf den Metabolismus der Lipoproteine haben. Da die LDL - Fraktion der Lipoproteine den höchsten Cholesterinanteil aufweist und das Cholesterin am stärksten unter der Regulation der Schilddrüse steht, sind die Plasmaproteine der Dichteklasse LDL am auffallendsten von der Schilddrüsenfunktion abhängig. Zu diesen Ergebnissen gelangten Walton und Mitarbeiter (18) 1965, als sie den LDL - Metabolismus und die LDL - Umsatzrate bei Schilddrüsenunter-, Schilddrüsenüberfunktion und im euthyreoten Zustand untersuchten.

Zu gleichen Ergebnissen gelangten Rössner und Rosenquist (9) 1974, die ebenfalls eine starke Abhängigkeit der LDL - Fraktion vom Schilddrüsenhormonspiegel feststellten. Darüber hinaus registrierten sie zwar geringe, aber durchaus signifikante Zusammenhänge zwischen der Konzentration der Hormone und den Very Low Density Lipoproteinen. Sie führten dies hauptsächlich auf die Veränderungen der Cholesterinfraktion innerhalb der LDL und der VLDL, nur zu einem geringeren Teil auf Veränderungen des Triglyceridmetabolismus zurück. Eine weitere Untersuchung zu der Beeinflußbarkeit der Lipoproteine durch Schilddrüsenhormone aus dem Jahr 1978 von H. Bara'nska und Mitarbeitern (19) zeigt demgegenüber, daß eine besonders enge Korrelation zwischen den prä - beta - Lipoproteinen (VLDL) und den Schilddrüsenhormonen besteht, während die HDL - und LDL - Fraktionen keine statistisch signifikante Abhängigkeit aufweisen.

Insgesamt gesehen muß man, wie auch die wenigen bisher veröffentlichten Arbeiten beweisen, einen star-

ken Einfluß der Schilddrüse auf den Lipoproteinstoffwechsel fordern, denn wenn sich die bereits gefundenen Ergebnisse bestätigen, läßt sich daraus schließen, daß die Schilddrüsenhormone nicht nur den Stoffwechsel der Lipide und die Zusammensetzung der Trägerproteine steuern, sondern auch ihre Verweildauer im Plasma, ihre Aufnahme in die Zellen sowie ihre Elimination aus dem Blut. Zudem muß beachtet werden, daß ein häufig zu beobachtender Effekt der Schilddrüsenhormone die Stimulierung der Proteinsynthese ist. Da die Lipoproteine einen bis zu 50 %-igen Eiweißanteil aufweisen, ist hierin eine weitere Einflußnahmemöglichkeit der Schilddrüsenhormone auf die Plasmalipoproteine anzunehmen (5).

3. PHYSIOLOGIE DER PLASMALIPIDE UND -LIPO= PROTEINE UND ATHEROSKLEROSERISIKO

Seit mehr als 25 Jahren ist bekannt, daß Hypercholesterinämie ein Risikofaktor ersten Grades für das Auftreten der Atherosklerose ist. Das Risiko, an arterieller Verschlußkrankheit zu erkranken, ist umso größer, je höher der Serumcholesterinspiegel liegt (17,21,22,23,24).

Erhöhte Plasmatriglyceridwerte werden ebenfalls seit längerem angeschuldigt, an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt zu sein, wobei gerade Studien in neuerer Zeit ausdrücklich auf den hohen Stellenwert der Triglyceride in der Atherogenese hinweisen (11,12,24,25).

Entwicklungen und verbesserte Verfahren zur Bestimmung der Lipoproteinklassen veranlaßten die Lipidforschung, die Wertigkeit des Gesamtcholesterin- und des Gesamttriglyceridspiegels als Risikofaktoren gewissen Modifikationen zu unterwerfen und die Lipidwerte differenzierter in Zusammenhang mit den Lipoproteinen zu betrachten. So spielt besonders die Verteilung des Cholesterins in die einzelnen Lipoproteinfraktionen und hierbei besonders die Differenzierung zwischen LDL - und HDL - Cholesterin eine entscheidende diagnostische und prognostische Bedeutung (9,22,26,27,28,29,30).

Aus allen diesen neueren Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß zwischen HDL - Cholesterin und arterieller Verschlußkrankheit eine inverse Korrelation, zwischen LDL - Cholesterin und Atherosklerose

eine positive Korrelation besteht. Assmann und Mitarbeiter (31) beschreiben, daß Patienten mit koronarangiographisch objektivierbarer Herzerkrankung einen deutlich erniedrigten HDL - Cholesterinspiegel aufweisen. Weiterhin fanden sie eine enge negative Korrelation zwischen HDL - Cholesterin und anderen bekannten Risikofaktoren (Hypertriglyceridämie, Adipositas, Rauchen), so daß sie zwischen dem Grad des individuellen kumultativen Risikos, an Atherosklerose zu erkranken, und dem HDL - Cholesterinspiegel eindeutige negative Beziehungen nachweisen konnten (31). Rössner und Mitarbeiter fanden bei einem Kollektiv von Patienten mit ischämischer cerebrovasculärer Erkrankung, die jünger als 55 Jahre waren, normale Triglycerid- und Cholesterinplasmakonzentrationen, aber eine HDL - Cholesterinplasmakonzentration, die 18 % unter der einer Kontrollgruppe lag (32).

Man schreibt dem HDL - Cholesterin, wenn es im Plasma einen Wert von 55 mg/100 ml überschreitet, sogar eine vaso-protektive Wirkung zu und beurteilt dies in Hinblick auf die Atherogenese als prognostisch günstigen Faktor (25). Aufgrund der geringeren biologischen Schwankungsbreite der HDL - Cholesterinfraktion gegenüber anderen Lipoproteinfraktionen erweist sich die Bestimmung des HDL - Cholesterinplasmaspiegels als ein repräsentativer und aussagekräftiger Parameter zur Beurteilung des individuellen Atheroskleroserisikos (33).

Demgegenüber wird das LDL - Cholesterin als stark atherogene und vasoaggressive Lipoproteinfraktion angesehen und es gilt heute neben einer erniedrigten HDL - Cholesterinkonzentration als der zuver-

lässigste Risikoindikator für atherosklerotische Gefäßerkrankungen, wobei bei einem Grenzwert von ca. 150 - 190 mg/100 ml LDL - Cholesterin das atherogene Risiko erhöht ist (21,33) (vgl. Tabelle 3).

Es konnte festgestellt werden, daß die Low Density Lipoproteine das entscheidende Bindeglied für die Verlagerung des Cholesterinstoffwechsels vom intravasalen Raum in den intrazellulären Raum darstellen, wobei die Zellen über spezifische Rezeptoren für die Bindung von LDL - Molekülen verfügen. Die gebundenen Low Density Lipoproteine werden durch Endozytose in die Zellen aufgenommen und intrazellulär abgebaut, so daß bei einem hohem LDL - Cholesterinangebot eine Speicherung von Cholesterin in der Zelle erfolgt (25).

	progn. günstig	Verdachts-bereich	Risiko-indikator
TG	< 150	150-200	> 200
Chol	< 220	220-260	> 260
LDL-Chol	< 150	150-190	> 190
HDL-Chol m.	> 55	35-55	< 35
HDL-Chol w.	> 65	45-65	< 45

TABELLE 3:

Prognostische Beurteilung der Plasmalipide
Angaben in mg/100 ml für Erwachsene
(modifiziert nach 21)

Untersuchungen von O. Stein und Y. Stein (34,35) 1976 in Amsterdam und von T.E. Carew (36) 1976 in San Diego/USA haben aufgezeigt, wie die protektive Wirkung der High Density Lipoproteine zu erklären ist. Zum einen wird HDL durch einen kompetitiven Mechanismus am LDL - Rezeptor fast ebensogut wie LDL an die spezifischen Zellrezeptoren z.B. der Arterienmuskelzellen gebunden, aber in wesentlich geringerem Maße in die Zelle aufgenommen und abgebaut, so daß der Cholesterinpool der Zelle entlastet wird. Zum anderen kann das High Density Lipoprotein unter Wirkung des Enzyms LCAT (Lecithin - Cholesterin - Acyl - Transferase) freies Cholesterin als HDL - Cholesterinester binden und zur Leber transportieren, dem einzigen Organ, das quantitativ entscheidende Mengen Cholesterin abbauen und ausscheiden kann.

H. Wieland und Mitarbeiter (37) empfehlen für eine exakte Beurteilung des individuellen Risikos, an arterieller Verschlußkrankheit zu erkranken, die Bestimmung der LDL - Cholesterinkonzentration, eines LDL - Cholesterin/HDL - Cholesterin - Gradienten und der Gesamtcholesterinkonzentration im Plasma, da sie bei diesen Parametern die signifikantesten Unterschiede zwischen den Plasmalipidwerten gesunder und atherosklerotisch erkrankter Personen aufzeigen konnten.

Der Einfluß der VLDL auf die Atherogenese steht im Moment nicht so sehr im Mittelpunkt der Diskussion wie das HDL/LDL - Verhältnis, jedoch ergibt sich die Wichtigkeit der Very Low Density Lipoproteine daraus, daß sie den höchsten Triglyceridanteil aller Lipo-

proteine aufweisen und daß aus den VLDL die stark atherogenen LDL als Abbauprodukt entstehen. Außerdem findet man gehäuft Patienten mit einer Hypertriglyceridämie, d.h. erhöhtem VLDL und dabei gleichzeitig erniedrigtem HDL - Cholesterinspiegel, so daß das erhöhte atherosklerotische Risiko auf jeden Fall nachzuweisen ist (31). Auf dem Boden der engen Beziehungen der einzelnen Lipoproteine untereinander, bleibt die Gewichtung von erhöhten VLDL - Triglyceriden und dabei erniedrigtem HDL - Cholesterin eine zur Zeit offene Frage künftiger Untersuchungen.

4. EINTEILUNG DER HYPERLIPOPROTEINÄMIEN NACH FREDRICKSON

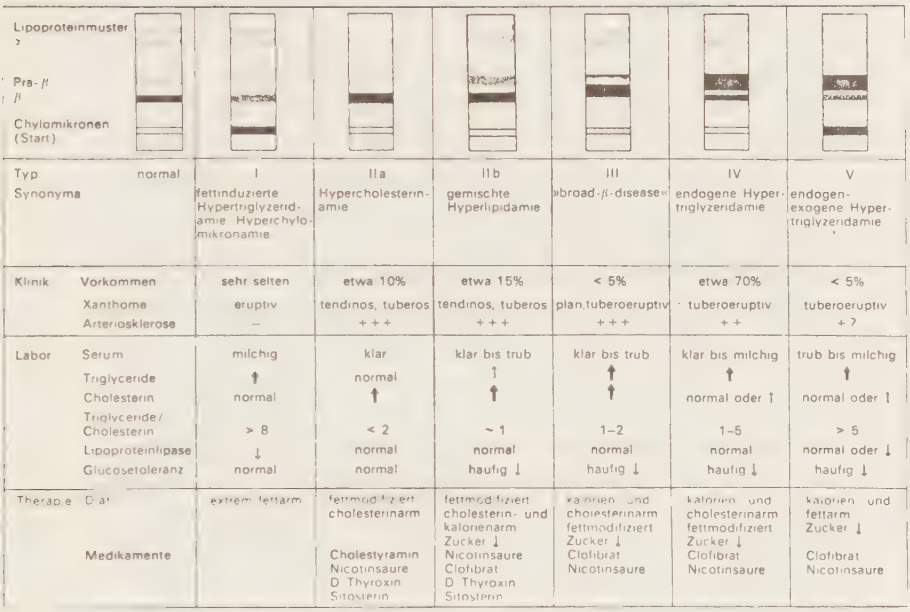
Sehr viel aufschlußreicher als die Kenntnis, ob eine Hypercholesterinämie oder eine Hypertriglyceridämie vorherrscht, ist die Klärung der Frage, um welchen Typ der Hyperlipoproteinämie es sich handelt.

Nach Fredrickson und Mitarbeitern (38) lassen sich die Erkrankungen mit Vermehrung der Plasmalipoproteine auf Grund ihres Musters nach elektrophoretischer Trennung in sechs verschiedene Typen einteilen (s. Abb. 4).

Die Zuordnung einer Fettstoffwechselstörung zu einer dieser Typen geschieht rein descriptiv und besagt nichts über den zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismus.

Dabei unterscheidet man primäre = familiäre, durch einen angeborenen Defekt im Lipidstoffwechsel manifest werdende Verschiebungen in der Serumelektrophorese und sekundäre Dyslipoproteinämien, die im Gefolge zahlreicher Grunderkrankungen wie Hypothyreose, Diabetis mellitus, Niereninsuffizienz/ Nephrose, Gicht, Pankreatitis etc. auftreten. Eines der Charakteristika der sekundären Hyperlipoproteinämien ist, daß sie durch Beherrschung der ursächlichen Erkrankung bis zu einem gewissen Maß reversibel sind, so daß man z.B. bei der Hypothyreose eine deutliche Senkung der Plasmalipidwerte durch adäquate Therapie mit Schilddrüsenhormonen erreicht.

Die primären Hyperlipoproteinämien bedürfen einer separaten Therapie mit strenger Diät und Lipidsenkern.



Typ	normal	I	IIa	IIb	III	IV	V
Synonyma		fettinduzierte Hypertriglyzeridamie Hyperchylomikronamie	Hypercholesterinamie	gemischte Hyperlipidamie	»broad-β-disease«	endogene Hypertriglyzeridamie	endogen-exogene Hypertriglyzeridamie
Klinik Vorkommen		sehr selten	etwa 10%	etwa 15%	< 5%	etwa 70%	< 5%
Xanthome		eruptiv	tendinos, tuberos	tendinos, tuberos	plan,tuberoeruptiv	tuberoeruptiv	tuberoeruptiv
Arteriosklerose		–	+++	+++	+++	++	+?
Labor Serum		milchig	klar	klar bis trub	klar bis trub	klar bis milchig	trub bis milchig
Triglyceride		↑	normal	↑	↑	↑	↑
Cholesterin		normal	↑	↑	↑	normal oder ↑	normal oder ↑
Triglyceride/ Cholesterin		> 8	< 2	~ 1	1–2	1–5	> 5
Lipoproteinlipase		↓	normal	normal	normal	normal	normal oder ↓
Glucosetoleranz		normal	normal	häufig ↓	häufig ↓	häufig ↓	häufig ↓
Therapie Diät		extrem fettarm	fettmodifiziert cholesterinarm	fettmodifiziert cholesterin- und kalorienarm Zucker ↓	kalorien- und cholesterinarm fettmodifiziert Zucker ↓	kalorien- und cholesterinarm fettmodifiziert Zucker ↓	kalorien- und fettarm Zucker ↓
Medikamente			Cholestyramin Nicotinsäure Clofibrat D Thyroxin Sitosterin	Nicotinsäure Clofibrat D Thyroxin Sitosterin	Clofibrat Nicotinsäure	Clofibrat Nicotinsäure	Clofibrat Nicotinsäure

Abb. 4 Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson und Mitarbeiter aus Siegenthaler (39)

Beim extrem seltenen Typ I handelt es sich um eine Hyperchylomikronämie, die durch einen Mangel an Lipoproteinlipase gekennzeichnet ist und sich bereits im Säuglingsalter manifestiert. Klinisch fallen Hepatosplenomegalie, Xanthome, anfallsweise abdominelle Kolliken, massiv erhöhte Triglyceridspiegel und milchige Trübung des Serums durch die stark vermehrten Chylomikronen auf. Eine erhöhte Gefährdung

für arteriosklerotische Gefäßveränderungen scheint nicht vorzuliegen.

Beim Typ II unterscheidet man die Untergruppen II a und II b. Das Serum bleibt beim Typ II a klar, weil hierbei eine isolierte Erhöhung der Plasmacholesterinwerte infolge gestörtem Katabolismus mit reaktiver Vermehrung der Low Density Lipoproteine vorliegt. Beim Typ II b findet man eine leichte bis mäßige Trübung des Serums, weil hier zusätzlich zum Cholesterinspiegel auch die Triglyceridwerte erhöht sind mit Vermehrung der LDL und der VLDL im Plasma.

Diese beiden Untergruppen II a und II b werden zur Zeit am häufigsten als sekundäre Hyperlipoproteinämien bei der Hypothyreose beobachtet. Das klinische Bild kann durch einen Arcus lipoides, Xanthelasmen und Xanthome gekennzeichnet sein. Das Atheroskleroserisiko ist deutlich erhöht.

Der Typ III ist insgesamt sehr selten. Er ist durch einen Defekt beim weiteren Abbau der VLDL zu LDL gekennzeichnet, wobei ein intermediäres Zwischenprodukt, das IDL = Intermediate Density Lipoprotein vermehrt auftritt, das in der Lipidelektrophorese als breite beta - Bande imponiert.
Triglyceride und Cholesterin sind in gleichem Ausmaß erhöht. Klinisch charakteristisch ist eine periphere Atherosklerose, insbesondere eine Koronarsklerose, die verfrüht und verstärkt auftritt. Vereinzelt wird über das Auftreten dieses Typs bei der Hypothyreose berichtet.

Der Typ IV geht mit einer Hyperpräbetalipoproteinämie einher, wobei im Plasma besonders die Triglyceride

erhöht sind, die bei diesem Typ hauptsächlich endogenen Ursprungs sind und aus der hepatischen Triglyceridsynthese aus Kohlenhydraten und freien Fettsäuren entstammen. Deshalb wird dieser Typ auch als kohlenhydratinduzierte Hyperlipoproteinämie bezeichnet. Gelegentlich wird er bei Hypothyreose diagnostiziert. Das Atheroskleroserisiko ist ausgeprägt.

Der Typ V ist durch eine Kombination von Hyperchylomikronämie mit einer Hyperpräbetalipoproteinämie charakterisiert, wobei die erhöhten Triglyceridwerte sowohl aus der endogenen Produktion wie auch aus exogen zugeführten Nahrungsfetten resultieren. Die Lipoproteinlipaseaktivität kann bei diesem Typ erniedrigt sein. Klinisch finden sich keine pathognomonischen Erkennungszeichen.

5. SCHILDDRÜSENFUNKTIONSSTÖRUNGEN UND IHR EINFLUSS AUF DEN LIPIDSTOFFWECHSEL

5.1. Hypothyreose

Die Hypothyreose ist durch eine mangelhafte Produktion oder Sekretion der Schilddrüsenhormone Thyroxin und/oder Trijodthyronin bedingt.

Je nach Lokalisation der Störung unterscheidet man eine primäre Form, bei der die Hormonsynthesestörung in der Schilddrüse selbst liegt, und eine sekundäre Form, bei der die Unterfunktion durch einen Mangel an hypophysärem TSH oder hypothalamischem TRH verursacht ist. In Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel interessiert besonders die primäre, erworbene Hypothyreose, denn ein Myxödem sekundärer Genese zeigt bei weitem nicht so charakteristische, ausgeprägte Veränderungen im Lipidhaushalt. Dies ist u.a. dadurch bedingt, daß erstens eine geringe, TSH - unabhängige Basalfunktion der Schilddrüse erhalten bleibt und zweitens andere endokrine Drüsen wie Nebennierenrinde, Gonaden ebenfalls durch die hypophysäre Mindersekretion betroffen sind.

Die Ätiologie der primären, erworbenen Hypothyreosen ist meist unbekannt (idiopathische Hypothyreose). Häufig ist die Unterfunktion Folge einer unbemerkt, subakut abgelaufenen Thyreoiditis, bei der autoimmunologische Vorgänge eine entscheidende pathogenetische Bedeutung haben. Daneben treten Hypothyreosen infolge therapeutischer Eingriffe (Schilddrüsenresektion, Radiojodtherapie, Thyreostatika) sowie bei Jodmangel und Jodverwertungs-

störungen und als Endzustand einer Hyperthyreose auf.

Durch die Verfeinerung und Präzisierung der diagnostischen Verfahren ist erkennbar geworden, daß die Hypothyreose in den verschiedensten Abstufungen auftritt, die von der latenten, klinisch kaum auffälligen Unterfunktion bis zum Vollbild des Myxödems reichen (vgl. Tabelle 4).

Apathie, Müdigkeit, Antriebsverlust
Kälteintoleranz
trockene, schuppende Haut von pastöser Beschaffenheit
Lidschwellungen
Stimmveränderungen
Kardiomegalie, Bradykardie, Hypercholesterinämie

TABELLE 4: Wichtigste klinische Merkmale der Hypothyreose

In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, daß eine Gruppe latenter, potentieller Hypothyreotiker mit noch euthyreoter Stoffwechsellage, aber mit erhöhtem Titer von zirkulierenden Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe bereits zu diesem Zeitpunkt Störungen im Lipidstoffwechsel, insbesondere in Form erhöhter Cholesterinwerte aufweist (1).
Laborchemisch ist die manifeste primäre Hypothyreose durch folgende Daten gekennzeichnet:

Erhöhter basaler TSH - Serumspiegel
überhöhter TSH - Anstieg nach TRH - Gabe
erniedrigter T_4 und/oder T_3 - Serumspiegel
erhöhte freie Bindungskapazität des TBG
herabgesetzte Jodaufnahme im Radiojodtest

TABELLE 5: Laborchemische Parameter der Hypothyreose

Neben diesen schilddrüsenspezifischen Parametern findet man bei primärer Hypothyreose charakteristische Veränderungen des Lipid- und Lipoproteinmetabolismus. Die präzise Erfassung dieser Stoffwechselabweichungen bei Hypothyreose ist von besonderer Bedeutung, denn

1. sind die Abnormitäten im Fettstoffwechsel durch eine Substitutionstherapie partiell reversibel (8,9,10,11,12,13,15,18,19,40,41).

2. ist das erhöhte Atheroskleroserisiko dieser Patienten statistisch gesichert (4,6,7,11,14,42) und aus den nachfolgend aufgeführten Veränderungen des Fettstoffwechsels ersichtlich.

5.1.1. Cholesterinstoffwechsel bei Hypothyreose

Die Hypothyreose geht regelmäßig mit einer Erhöhung des Plasmacholesterins einher, so daß hohe Cholesterinwerte immer den Verdacht auf das Vorliegen einer Schilddrüsenunterfunktion erwecken müssen (4,10,13, 15,40,41).

Obwohl die Synthese des Cholesterins in der Leber

bei myxödematösen Patienten deutlich erniedrigt ist, was aus dem herabgesetzten Einbau von radioaktiv markiertem ^{14}C - Acetat in das Cholesterinmolekül hervorgeht (43), ist die Erhöhung der Plasmacholesterinwerte bei der Hypothyreose in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung erheblich. Dies resultiert daraus, daß der Abbau des Cholesterins in der Leber und die Ausscheidung in Galle und Darm in noch stärkerem Maße durch den Mangel an Schilddrüsenhormonen beeinträchtigt wird. Zu diesen Ergebnissen gelangten Kurland und Mitarbeiter (44) 1961 mit Hilfe von radioaktiv markiertem Cholesterin, indem sie die Halbwertzeit und die Ausscheidungsrate des Cholesterins bei euthyreoten und myxödematösen Patienten untersuchten. Sie stellten fest, daß die Verweildauer des intravenös infundierten Cholesterins im Organismus durch einen reduzierten Katabolismus des markierten Cholesterins auf mehr als das Zweifache des Normalwerts bei der Hypothyreose ansteigt.

Diese Ergebnisse stehen mit den physiologischen Daten in Einklang, wonach die Schilddrüsenhormone auf Abbau und Ausscheidung des Cholesterins stärkeren Einfluß haben als auf die Syntheserate.

Demnach ist die Hypercholesterinämie bei der Hypothyreose darauf zurückzuführen, daß die leichte Minderung der Cholesterinbildung sich im Gesamthaushalt nicht auswirken kann, da sie bei weitem durch eine herabgesetzte Elimination und eine erhöhte Halbwertzeit wettgemacht wird.

5.1.2. Triglyceridstoffwechsel bei Hypothyreose

Die Beziehungen der Triglyceridkonzentrationen im Plasma zu der Schilddrüsenfunktion sind nicht so eindrucksvoll wie die des Cholesterins. Jedoch weisen mehrere Autoren in ihren Untersuchungen auf den hohen Stellenwert erhöhter Triglyceridkonzentrationen bei primärer Hypothyreose hin (9, 10,11,12,13,15).

Besonders Tulloch und Mitarbeiter (11,12) bemühten sich, den pathophysiologischen Mechanismus hierbei aufzuklären. Sie ermittelten, daß die erhöhten Triglyceridwerte nicht durch eine gesteigerte Produktion aus freien Fettsäuren und Glycerin in der Leber, sondern durch eine stark reduzierte Elimination endogener und exogener Triglyceride verursacht werden.

Trotz dieser eindeutigen Ergebnisse muß darauf hingewiesen werden, daß der Triglyceridspiegel bei primärer erworbener Hypothyreose nicht immer notwendigerweise erhöht sein muß.

5.1.3. Lipoproteinstoffwechsel bei Hypothyreose

Aus den obigen Ausführungen über die Cholesterin- und Triglyceridveränderungen geht hervor, daß man bei der Hypothyreose nach der Einteilung von Fredrickson vorwiegend eine Hyperlipoproteinämie des Typs II a mit Anstieg des Cholesterinplasmaspiegels oder des Typs II b mit Anstieg des Cholesterin- und Triglyceridspiegels findet, die beide mit einem hohen Atheroskleroserisiko belastet sind (vgl. auch Abb. 4).

Zur Zeit noch relativ selten diagnostiziert, scheint aber dem Typ III nach Fredrickson gemäß neueren Untersuchungen bei der Hypothyreose zunehmende Bedeutung zuzukommen (9,13,15). Bei diesem Typ der Hyperlipoproteinämien sind Cholesterin- und Triglyceridplasmaspiegel gleich stark erhöht. Er ist durch das Auftreten einer Lipoproteinbande mit beta - Position in der VLDL - Fraktion = broad - beta gekennzeichnet. Man nimmt an, daß das abnorme, für den Typ III charakteristische Lipoprotein ein relativ cholesterinreiches Abbauprodukt der VLDL ist, das aber nicht weiter zu Lipoproteinen höherer Dichte abgebaut werden kann (5).

Zu diesen Überlegungen gelangten u.a. Mishkel und Crowther 1976 (13) sowie Wahlquist 1976 (15) bei der Untersuchung der Hyperlipoproteinämien hypothyreoter Patienten. Auch die Ergebnisse von Rössner und Rosenquist 1974 (9), die ein erhöhtes Cholesterin/ Triglycerid - Verhältnis in den Very Low Density Lipoproteinen bei Hypothyreose entdeckten, können für das Auftreten des Typs III beim Myxödem sprechen. Da auch der Typ III ein hohes Risiko zur Entwicklung der Atherosklerose in sich birgt, wie aus Abb. 4 hervorgeht, können diese Untersuchungsergebnisse durchaus mit den klinischen Beobachtungen bei Hypothyreose in Einklang gebracht werden.

Unabhängig von der zur Zeit diskutierten Frage des Typs III der Hyperlipoproteinämien bei Hypothyreose, fanden Walton und Mitarbeiter bereits 1964 bei der Untersuchung des Metabolismus der Lipoproteine, daß sich der LDL - Katabolismus unter Einfluß der Schilddrüsenhormone ähnlich verhält wie der des Cholesterins (18). Bei der Hypothyreose fanden sie, daß der

erhöhte Cholesterinspiegel mit einer starken LDL - Vermehrung im Plasma sowie mit einer Anreicherung der gesamten, im Körper vorhandenen Low Density Lipoproteine einhergeht. Sie führten dies auf den herabgesetzten LDL - Katabolismus sowie auf die deutlich verlängerte biologische Halbwertzeit des LDL - Proteins zurück.

Auch Rössner/Rosenquist (9) fanden in ihren Untersuchungen des Lipoproteinmetabolismus bei Hypothyreose, daß die Serumcholesterinerhöhung mit einem Anstieg der LDL - Fraktion korreliert, nur zu einem geringeren Teil wurde das Cholesterin an die VLDL - Fraktion gebunden. Bemerkenswerterweise stellten sie auch fest, daß der Anstieg der Plasmatriglyceride ebenfalls zu Lasten des Low Density Lipoproteins ging, während bisher erhöhte Triglyceridkonzentrationen an erhöhte VLDL - Konzentrationen gebunden schienen. In ihren Untersuchungen war kein Anstieg der Very Low Density Lipoproteine bei der Hypothyreose gegenüber Kontrollwerten festzustellen. Dieses Ergebnis sowie das erhöhte Cholesterin/Triglyceridverhältnis in den Very Low Density Lipoproteinen könnte durch das vermehrte Auftreten eines intermediären Abbauproduktes der VLDL bei hypothyreoten Patienten verursacht sein, wie dies auch beim Typ III der Hyperlipoproteinämien beobachtet wird.

Spezifische Untersuchungen über das Verhalten der High Density Lipoproteine bei Hypothyreose liegen zur Zeit noch nicht vor. Die bisherigen Beobachtungen der Lipoproteine beim Myxödem zeigen die oben erläuterte starke Abhängigkeit der VLDL - und LDL - Fraktionen bei uncharakteristischen, geringfügigen

Veränderungen der HDL - Fraktion ohne pathognomonischen Charakter (9,15,19).

Abschließend muß betont werden, daß die vorliegenden Untersuchungsergebnisse und die Erkenntnisse über den Lipid- und Lipoproteinmetabolismus bei Hypothyreose die verfrüht und verstärkt einsetzende Atherosklerose von myxödematösen Patienten evident werden lassen. Daß trotz fortgeschrittener Arteriosklerose bzw. Koronarsklerose und schwersten stenokardischen Beschwerden eine myokardiale Infarzierung bei Hypothyreotikern relativ selten auftritt, führen Vanhaelst und Mitarbeiter (6) u.a. auf die reduzierten metabolischen Aktivitäten und Bedürfnisse eines hypothyreoten Organismus zurück. Trotzdem erfordern alle Regeln der präventiven Medizin, durch eine frühzeitig einsetzende Substitutionstherapie bei Schilddrüsenhormonmangel die Patienten vor den mannigfaltigen Folgen einer ausgeprägten Atherosklerose zu bewahren.

5.2. Hyperthyreose

Die Hyperthyreose ist dadurch gekennzeichnet, daß stets das Hormon L - Trijodthyronin, meist auch das Hormon L - Thyroxin in gesteigertem Maße produziert und sezerniert wird. Die vermehrte Hormoninkretion kann durch eine autonome Hyperaktivität der Schilddrüse oder eines Strumas unterhalten werden oder durch Störungen im Reglersystem zwischen Hypophyse und Schilddrüsengewebe bedingt sein, die durch pathologische Immunglobuline, z.B. LATS provoziert wurden. Diese TSIG = Thyroid Stimulating Immunglobulins blockieren

und stimulieren die TSH - Rezeptoren in der Schilddrüse.

Laborchemisch ist die Hyperthyreose charakterisiert durch:

T_3 und/oder T_4 im Plasma erhöht
erniedrigter basaler TSH - Serumspiegel
fehlender TSH - Anstieg nach TRH - Stimulation
erniedrigte freie Bindungskapazität des TGB
erhöhte Jodaufnahme und Umsatzgeschwindigkeit im Radiojodtest

TABELLE 6: Laborchemische Parameter der Hyperthyreose

Eines der auffallendsten klinischen Merkmale der Hyperthyreose (vgl. Tabelle 7) ist der Hypermetabolismus des gesamten Stoffwechsels.

Hitzeintoleranz, heiße Haut, frequente Verdauung,
Gewichtsverlust bei gesteigertem Appetit,
feinschlägiger Fingertremor,
psychische und motorische Unruhe
Tachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen,
Vorhofflimmern, Arrhythmien, Hypertonie
Hypocholesterinämie
endokrine Augensymptome

TABELLE 7: Wichtigste klinische Merkmale der Hyperthyreose

Der Hyperthyreotiker muß angesichts der pathologischen Energieverschwendung zur Deckung des hohen

kalorischen Bedarfs auf die Energiegewinnung aus dem Fettgewebe zurückgreifen, weil die Kohlenhydratvorräte zu schnell erschöpft sind und der Proteinmetabolismus zu langsam reagiert (1). Dies äußert sich in dem fast regelmäßig anzutreffenden Fettgewebsschwund selbst bei leichten Hyperthyreosen, wobei die zum Teil recht beträchtlich erhöhte Nahrungsaufnahme die katabole Gesamtsituation des Organismus nicht ausgleichen kann.

Allerdings sind die Veränderungen des Lipid- und Lipoproteinmetabolismus bei hyperthyreoter Stoffwechsellage nicht so ausgeprägt und von geringerer diagnostischer Bedeutung im Vergleich zu der Hypothyreose.

5.2.1. Stoffwechsel der freien Fettsäuren bei Hyperthyreose

Die Kalorienträger erster Ordnung sind bei der Schilddrüsenüberfunktion die freien Fettsäuren. Ihr stark gesteigerter Turnover ist den Plasmakonzentrationen von T_3 und T_4 direkt proportional und kehrt nach Carbimazolbehandlung zur Norm zurück (1). Neben einem erheblich erhöhten Nüchternplasmaspiegel findet man eine gesteigerte Synthese der Fettsäuren in der Leber sowie eine starke Lipolyse im Fettgewebe und einen gesteigerten Abbau in den Mitochondrien (5). Diese Befunde werden u.a. durch Untersuchungen unterstützt, die zeigen, daß das freie Glycerin, das im Fettgewebe nicht wieder verwertet werden kann und deshalb der beste Parameter für das Ausmaß der Lipolyse ist, auf das Sechsfache des Normalwertes bei Hyperthyreose erhöht ist. Bei

erfolgreicher antithyreoidaler Therapie sinkt der Spiegel der freien Fettsäuren und des Glycerins in Korrelation zum T_4 - Gehalt des Plasmas ab (1).

Wie bereits erwähnt, ist anzunehmen, daß die Wirkung der Schilddrüsenhormone zur Stimulierung der Lipolyse an die Vermittlerfunktion der Katecholamine mit Bildung von cAMP gebunden ist. Dies unterstützen Untersuchungen, nach denen der Anstieg des freien Glycerins als Indikator für das Ausmaß der Lipolyse durch beta - Rezeptorenblocker verhindert werden kann (16). Außerdem ist die Adenylcyclase im Fettgewebe hyperthyreoter Patienten durch diesen Mechanismus erhöht, was zur verstärkten Aktivierung der Lipase durch cAMP führt (1). Auch der Gesamttriglyceridturnover ist bei der Hyperthyreose erhöht, allerdings nicht in dem Ausmaß, wie dies die Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma erwarten ließe.

5.2.2. Triglyceridstoffwechsel bei Hyperthyreose

Der Metabolismus der Triglyceride bei Hyperthyreose ist noch unzureichend untersucht, jedoch scheinen die Nüchternplasmawerte leicht, aber signifikant erhöht. Dies ist allerdings von klinisch untergeordneter Relevanz, denn die Abweichungen vom Normwert sind bei der großen physiologischen Schwankungsbreite der Plasmalipidspiegel unerheblich. Nachgewiesen ist, daß bei der Hyperthyreose sowohl eine gesteigerte Produktion der endogenen Triglyceride als auch eine gleichzeitig vermehrte und beschleunigte Elimination stattfindet, so daß der Plasma-

triglyceridspiegel in engen Grenzen, wenn auch auf angehobenem Level trotz Schilddrüsenfehlfunktion konstant gehalten wird. Die Gründe der gesteigerten Synthese der endogenen Triglyceride sind sicher u.a. in dem erhöhten Angebot an freien Fettsäuren und an Glycerin zu suchen. Als mögliche Ursachen für den gesteigerten Katabolismus kommen eine erhöhte postheparinlipolytische Aktivität (PHLA) oder vermehrte Durchblutung an den für den Triglyceridabbau verantwortlichen Stätten in Frage (5).

5.2.3. Cholesterinstoffwechsel bei Hyperthyreose

Obwohl die Schilddrüsenhormone einen sehr starken Einfluß auf den Cholesterinmetabolismus haben und die Plasmacholesterinwerte bei der Hypothyreose deutlich erhöht sind, ist die Erniedrigung des Plasmacholesterinspiegels bei der Hyperthyreose relativ gering. Der Serumspiegel bewegt sich an der unteren Normgrenze.

Die durch den Überschuß an Schilddrüsenhormonen gesteigerte Elimination des Cholesterins wirkt sich auf den Gesamtcholesterinmetabolismus stärker aus als die ebenfalls erhöhte Syntheserate des Cholesterins in der Leber. Zu diesen Ergebnissen gelangten wiederum Gould und Mitarbeiter 1955 (43) und Miettinen und Mitarbeiter 1968 (8), die das Verhalten von radioaktiv markiertem Cholesterin im Organismus in Abhängigkeit von den Schilddrüsenhormonen untersuchten.

Somit ist der Cholesterinstoffwechsel bei Hyperthyreose genau entgegengesetzt dem bei Hypothyreose,

allerdings mit wesentlich geringerer klinischer Relevanz.

5.2.4. Lipoproteinstoffwechsel bei Hyperthyreose

Gemäß den Befunden beim Cholesterin fanden Walton und Mitarbeiter (18) auch bei der Untersuchung der Low Density Lipoproteine entgegengesetzte Verhältnisse bei der Schilddrüsenüberfunktion gegenüber der Hypothyreose.

Der LDL - Katabolismus ist stark erhöht und die Halbwertzeit des Apoproteinanteils der LDL ist erheblich erniedrigt. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen und zu den oben angeführten Veränderungen des Lipidstatus bei der Hyperthyreose, zeigt die Lipoproteinelektrophorese ein völlig normales Bild ohne Verminderung der beta - Lipoproteinfraktion (1,5).

Die Untersuchung der einzelnen Dichtefraktionen ergibt allerdings den Befund einer starken beta - Lipoproteinbande in der HDL - Fraktion. Dieses abnorme Lipoprotein weist einen normalen Triglycerid- und Phospholipidgehalt auf, ist jedoch reich an Protein und arm an Cholesterin im Gegensatz zu einem normalen Lipoprotein mit beta - Mobilität (5). Dieses spezifische, pathognomonische, bisher nur bei der Hyperthyreose gefundene Lipoprotein wird beta - HDL genannt. Sein abnormes Auftreten mag aus den besonderen Lipid- und Lipoproteinverhältnissen beim Hyperthyreoten zu erklären sein, denn zum einen kompensiert es den erhöhten Katabolismus und die verstärkte

Elimination des LDL, zum anderen wird es dem niedrigen Plasmacholesterinspiegel bei der Schilddrüsenüberfunktion gerecht. So läßt sich auch die Diskrepanz zwischen normaler Lipoproteinelektrophorese und subnormalen Serumcholesterinwerten erklären (5).

Die anderen Lipoproteinfraktionen des Serums von hyperthyreoten Patienten weisen in ihren Protein - Lipidzusammensetzungen keine Besonderheiten oder Abnormitäten auf. Ihre Konzentrationen im Plasma variieren, jedoch ließen sich bisher keine spezifischen Veränderungen an den Very Low Density Lipoproteinen oder den regelgerechten alpha - High Density Lipoproteinen bei der Hyperthyreose nachweisen.

Wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, ist das Atheroskleroserisiko eines Hyperthyreoten als gering einzuschätzen. Dies wiesen u.a. auch Untersuchungen von Grytting und Mitarbeiter nach, die bei 15 autoptisch untersuchten Fällen mit schwerer Hyperthyreose trotz hohen Alters der Patienten eine nur geringe bis mäßige Atherosklerose fanden (zitiert nach 45). Weiterhin stellten Hoshino und Mitarbeiter 1978 (45) in ihrer Arbeit fest, daß das Auftreten eines Myokardinfarkts bei Hyperthyreose trotz relativer Häufigkeit beider Erkrankungen ungewöhnlich selten beobachtet werden kann. Obwohl koronarangiographische Untersuchungen durchgeführt wurden, konnten bisher in keinem Fall pathologische Veränderungen der Herzkranzgefäße bei hyperthyreoten Infarktpatienten festgestellt werden. Dies kann man erstens auf die Hypocholesterinämie des Hyperthyreoten (Durchschnittswert laut Hoshino (45): 132 mg/100 ml) und zweitens auf einen antiatherogenen Effekt der Schilddrüsenhormone zurückführen.

6. THERAPIE MIT SYNTHETISCHEN SCHILDDRÜSENHORMONEN

Patienten mit Hyperthyreose zeigen - wie dargelegt - extrem selten arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße, hingegen weisen subklinische oder unthera-pierte Hypothyreote in Folge der erläuterten Ver-änderungen des Lipid- und Lipoproteinhaushalts eine schwere Atherosklerose mit frühzeitigen klinischen Manifestationen in Form von koronarer Herzerkrankung, transistorischen ischämischen Attacken, Apoplexie oder peripheren Zirkulationsstörungen auf.

Da auf der anderen Seite die Fettstoffwechselent-gleisungen bei der Hypothyreose durch eine adäquate Substitutionstherapie mit exogen zugeführten Schild-drüsenhormonen weitestgehend reversibel sind und die hieraus resultierenden arteriosklerotischen Kompli-kationen bis zu einem gewissen Grad vermeidbar wer-den, sollte die Diagnosestellung "sekundäre Hyper-lipoproteinämie bei Hypothyreose" möglichst früh er-folgen (4,13).

Weiterhin führten diese Beobachtungen dazu, daß Hyperlipidämien und Hyperlipoproteinämien anderer Genese mit Schilddrüsenhormonen oder schilddrüsen-hormonanalogen Substanzen therapiert wurden. Zu dieser Fragestellung, die bei der zunehmenden kli-nischen Relevanz der arteriellen Verschlußkrankheit intensiv untersucht worden ist, wird in einem ge-sonderten Kapitel unter Punkt 6.2. Stellung genommen.

6.1. Therapie mit L - Schilddrüsenhormonen

Eine exogene Substitutionstherapie mit den physiologischen Schilddrüsenhormonen wird erforderlich, sobald die menschliche Schilddrüse nicht mehr in der Lage ist, ausreichende Konzentrationen an Hormon zu produzieren und zu sezernieren oder dies nur unter unphysiologischer, TSH - induzierter Größenzunahme (Strumabildung) möglich ist. Eine solche Therapie erfordert die regelmäßige tägliche Applikation der Hormone L - Thyroxin und L - Trijodthyronin, wobei Präparate mit den reinen Monosubstanzen und Kombinationspräparate zur Verfügung stehen. Eine Kombination aus synthetischem L - Thyroxin und L - Trijodthyronin mit überwiegendem T_4 - Anteil bietet den Vorteil, der physiologischen Hormoninkretion annähernd zu entsprechen.

Allerdings werden mit dem Kombinationspräparat über den Trijodthyroninanteil mit schneller Resorption und kurzer Halbwertzeit die Stoffwechselprozesse unmittelbarer aktiviert als mit reinem, depot - artig wirkendem Thyroxin, wobei die Gefahr von Nebenwirkungen, insbesondere von stenokardischen Beschwerden, erhöht ist.

Jede Substitutionstherapie muß einschleichend mit schrittweiser z.B. monatlicher Steigerung der Dosis durchgeführt werden, bis die Erhaltungsdosis von ca. 150 - 200 ug T_4 / die oder einer äquivalenten T_3 / T_4 - Dosis erreicht ist. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs dient neben der Normalisierung der Stoffwechselvorgänge besonders der TSH - Spiegel im Serum, der unter 5 uE/ml liegen sollte.

Die therapeutische Beeinflußbarkeit der Lipide durch die exogene Hormonzufuhr ist beim Plasmacholesterin besonders ausgeprägt, wie dies auch die physiologischen Grundlagen vermuten lassen. Die Elimination des Cholesterins wird wesentlich stärker aktiviert als die Synthese. Alle Untersucher stellen einen rapiden Abfall der Cholesterinwerte nach Einsetzen der Substitutionstherapie bei Hypothyreose fest, der nach den Beobachtungen von Miettinen und Mitarbeitern (8) durch den beschleunigten Katabolismus bedingt ist. Dabei reagieren die Lipidwerte sehr empfindlich auf die Zufuhr von Schilddrüsenhormonen, denn bevor sich andere Parameter des Hypometabolismus zu normalisieren beginnen, läßt sich das Absinken der Plasmalipidwerte schon erkennen.

Auch der Triglyceridspiegel, der oft bei Schilddrüsenunterfunktion erhöht ist, scheint nach neueren Untersuchungen in den Normbereich zurückführbar. Dies beobachteten Mishkel und Crowther 1977 (13) an Patienten mit sekundärer Hyperlipidämie infolge klinisch diagnostizierter Hypothyreose. Die Cholesterin - und Triglyceridwerte lagen mit 387 $\pm$ 120 mg/100 ml bzw. 328 $\pm$ 247 mg/100 ml weit über der Norm. Bei einer einschleichend begonnenen Substitutionstherapie über einen Zeitraum von durchschnittlich 16 Monaten mit der Erhaltungsdosis von 150 - 200 ug Thyroxin/die fielen die erhöhten Cholesterin - und Triglyceridwerte bei 91 bzw. 86 % der Patienten in den Normbereich.

Leicht differente Ergebnisse erlangten Wahlquist und Mitarbeiter 1977 (15) bei der Substitutionstherapie

hypothyreoter Patienten mit 200 ug T_4 pro Tag. Während der Hypothyreosebehandlung fielen die Cholesterinspiegel signifikant, während der Abfall der Triglyceridkonzentrationen zwar nachweisbar, aber nach Angaben der Autoren als nicht signifikant zu bezeichnen war.

Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangten 1978 polnische Untersucher (19), die nach Thyroxinsubstitution eine Normalisierung der Cholesterinwerte beobachteten, jedoch keine Reduktion der Triglyceridwerte verzeichneten.

Diese Resultate stehen im Widerspruch zu den Forschungsergebnissen von Tulloch und Mitarbeitern (11,12), die 1973 nach Thyroxintherapie einen ebenso steilen Abfall der Triglyceridwerte wie der Cholesterinwerte feststellten, was sie auf eine Stimulierung der PHLA = Post Heparin Lipase Aktivität zurückführten.

O'Hara (10) stellte 1966 ebenfalls eine signifikante Reduktion beider Plasmalipidfraktionen fest. Obwohl gleichzeitig versucht wurde, durch unterschiedlich kombinierte Diät Einfluß auf den Lipidhaushalt zu nehmen, blieb der Effekt des Thyroxins konstant in Bezug auf die Lipide mit geringfügig stärkerem Effekt auf das Cholesterin.

Diese uneinheitlichen Ergebnisse sowie die Diskussion, ob ein abnormer Triglyceridspiegel neben dem obligat erhöhten Cholesterinwert eine Hypothyreose charakterisiert oder nicht, könnte mit der Tatsache erklärt werden, daß alle Stoffwechselwege der Triglyceride gleich stark von den Schilddrüsen-

hormonen gesteuert werden. Somit pendelt sich der Triglyceridspiegel bei Schilddrüsenfehlfunktionen oder bei Substitutionstherapie auf einen konstanten, aber individuell unterschiedlichen Level ein, je nach dem, wie Produktion und Elimination aufeinander abgestimmt sind.

Den klinisch wichtigsten Aspekt in Bezug auf die Lipoproteinmetabolisierung und auf die Atherogenese bei der Substitutionstherapie einer Hypothyreose stellen die Ergebnisse von Walton und Mitarbeitern (16) dar. Sie zeigen, daß Schilddrüsenunterfunktion einen erniedrigten LDL - Katabolismus mit konsekutiv erhöhtem atherogenen LDL - Plasmaspiegel bedingt, daß aber die Herstellung eines euthyreoten Zustands zu einer Rückkehr des LDL - Metabolismus und des LDL - Plasmaspiegels zur Norm führt. Durch den hohen Stellenwert der Low Density Lipoproteine bei der Entstehung der Atherosklerose sind diese Untersuchungen von besonderer Wichtigkeit, denn sie zeigen, daß es bei der Schilddrüsenunterfunktion möglich ist, durch eine gezielte Substitutionstherapie der Fortschreiten der Atherosklerose kausal vorzubeugen.

Wahlquist und Mitarbeiter (15) untersuchten ebenfalls den Einfluß einer Thyroxinsubstitution auf den Lipoproteinmetabolismus. Sie stellten fest, daß während der Hypothyreosebehandlung mit T_4 die Cholesterin- und Triglyceridfraktionen der VLDL und der LDL abfallende Tendenz aufwiesen, während sich das HDL - Cholesterin unwesentlich veränderte. Weiterhin stellten sie fest, daß sich das Konzentrationsverhältnis Cholesterin : Triglyceriden in den Very

Low Density Lipoproteinen, das vor der Behandlung stark erhöht war, durch die Substitutionstherapie zu normalisieren begann. Diese Beobachtung ist von besonderer Bedeutung im Zusammenhang mit der Cholesterinanreicherung in der VLDL - Fraktion bzw. dem Auftreten cholesterinreicher Abbauprodukte der VLDL bei der Hypothyreose, was die Vermutung nahelegt, daß neben dem Typ II a und dem Typ II b ebenfalls der seltene Typ III der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson im Verlauf einer Schilddrüsenhormonmangelsituation auftritt und daß diese Hyperlipoproteinämien therapeutisch beeinflußbar sind.

Zu identischen Ergebnissen in diesem Punkt gelangten auch Rössner und Rosenquist (9), die im Laufe der Substitutionstherapie ebenfalls eine Normalisierung des Cholesterin - Triglyceridverhältnisses in den Very Low Density Lipoproteinen, das vor Therapiebeginn deutlich zugunsten des Cholesterins verschoben war, feststellten. Sie führten dies darauf zurück, daß vor der Therapie das Cholesterin sowohl in den VLDL als auch in den LDL erhöht war, es sich aber im Laufe der Therapie erniedrigte und sich so der Quotient bei konstant gebliebenem Triglyceridgehalt normalisieren konnte. Daneben stellten sie unter T_4 - Substitution einen Triglyceridabfall fest, der sich aber ausschließlich in den LDL vollzog, wohingegen die Triglyceridkonzentrationen in den VLDL unverändert blieben. Der HDL - Cholesterinspiegel, der vor der Substitutionstherapie keine Auffälligkeiten zeigte, erniedrigte sich im Laufe der Therapie. Dieses bleibt, wie die Autoren erläutern, zur Zeit noch unerklärlich.

Als wichtige Ergänzung ist in diesem Zusammenhang

das Ergebnis von Beraldeke und Mitarbeitern (19
zu werten. Die beobachteten nach Erreichen des eu-
thyreoten Zustands bei hypothyreoten Patienten
einer starken Abfall der Very Low Density Lipo-
proteine kombiniert mit einem zwar geringfügigen,
nicht signifikanten, aber dennoch nachweisbaren An-
stieg der High Density Lipoproteine bei konstanten
Low Density Lipoproteinen.

Die Ausführungen über die insgesamt positive Beein-
flußbarkeit der Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel-
vorgänge durch eine Substitutionstherapie unter-
streichen, daß die Behandlung von Schilddrüsenhor-
monmangelzuständen das Risiko bei einer hypothyreose
mindert, Komplikationen infolge fortschreitender
Atherosklerose zu erleiden. Lapidarerweise ist dies
verifizierbar durch den statistisch gesicherten Ab-
fall der atherogenen LDL - Fraktion und der zum Teil
extrem erhöhten Cholesterin- und Triglyceridspiegel
im Plasma. Durchzuführen ist dies auf die antiathe-
rogene Wirkung der Schilddrüsenhormone als athersokle-
rosehemmende Faktoren bei der Substitutionstherapie.

6.2. Therapie mit D - Schilddrüsenhormonen und Thyroxin - Analoga

Da bereits seit Jahrzehnten die inverse Relation
zwischen Schilddrüsenhormonspiegel und Plasmalipid-
spiegel bekannt ist (erste Ergebnisse in dieser
Richtung wurden laut Tunbridge et al. (14) bereits
im Jahre 1917 von Luden und im Jahre 1922 von Epstein
und Lande berichtet) und da in letzter Zeit zunehmend
die Erkennung und Behandlung der Hyperlipoproteinämien

bei der primären und sekundären Prävention der Atherosklerose stark in den Vordergrund treten, ist es naheliegend, auch Schilddrüsenhormone zur Senkung erhöhter Blutlipidwerte im Tierversuch und bei schilddrüsengesunden, euthyreoten Patienten einzusetzen. Eine solche Hormonzufuhr beim Menschen kann naturgemäß zu einer iatrogenen Hyperthyreose führen, d.h. zu einer Hyperthyreosis factitia mit sämtlichen klinischen Zeichen und Wirkungen der Schilddrüsenüberfunktion, allerdings ohne Autonomie und ohne endokrine Ophthalmopathie, sofern die Hormone zur Behandlung der primären Hyperlipoproteinämien oder Hyperlipoproteinämien schilddrüsenunabhängiger Genese eingesetzt werden.

Darum war man bemüht, ein Derivat des Thyroxins oder des Trijodthyronins mit selektivem Effekt auf den Lipidstoffwechsel ohne hypermetabolische Auswirkungen auf Grundumsatz, Herzgewicht, Herzfrequenz oder Sauerstoffverbrauch zu synthetisieren (40). Dies ist von besonderer Wichtigkeit, denn eine solche lipidsenkende Therapie ist in erster Linie bei Patienten angezeigt, die bereits an arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße leiden und deshalb durch hypermetabolische Nebeneffekte wie Sauerstoffmehrbedarf des Gewebes bei unverändertem Gefäßlumen gefährdet sind (z.B. Auslösung stenokardischer Beschwerden).

Die relativ einfache chemische Struktur des Thyroxinmoleküls (vgl. Abb. 1) führte zur Synthese einer Vielzahl von thyroxinanalogen Substanzen, wobei insbesondere die Isomere der Schilddrüsenhormone von klinischer Relevanz waren, die bedingt durch das

asymmetrische C - Atom der Alaninseitenkette entweder in physiologischer L - oder synthetischer D - Form vorliegen können.

D - T_4 hat zum Beispiel nur 1/10 des kalorischen Effekts von L - T_4, senkt aber ebenso stark wie L - Thyroxin besonders erhöhte Cholesterinplasmaspiegel, in geringerem Maße auch erhöhte Triglyceridspiegel. Die cholesterinsenkende Wirkung beruht vor allem auf einer Steigerung des endogenen Cholesterinmetabolismus. Ebenso wie durch L - Thyroxin wird zwar auch die Cholesterinsynthese über eine Stimulation des Enzyms HMG - CoA - Reduktase gesteigert, jedoch überwiegt auch hier der katabole Effekt des D - Thyroxins, so daß sich insgesamt eine negative Cholesterinbilanz ergibt (46).

Ebenfalls identische Wirkungen zeigen die beiden Thyroxin - Isomere auf das atherogene LDL - Cholesterin, das stark gesenkt werden kann, während sich das vasoprotektive HDL - Cholesterin im Durchschnitt nicht verändert, jedoch mehr Patienten unter D - Thyroxintherapie einen HDL - Cholesterin-Anstieg als einen HDL - Cholesterin-Abfall aufweisen (47).

In einer weiteren Therapiestudie mit D - Thyroxin zeigte Vogelberg 1979 (46) eine Cholesterinsenkung von ca. 15 %, einen Abfall des LDL - Cholesterins um ca. 20 %, während gleichzeitig das HDL - Cholesterin um 15 % anstieg.

Wesentlich geringere klinische Erfahrungen liegen mit D - Trijodthyronin vor, jedoch demonstrierten Tierversuche, daß D - T_3 einen stärkeren cholesterin-

senkenden Effekt aufweist als sein L - Isomer (41). Allerdings ist D - T_3 nach heutigen Auffassungen noch weniger als D - T_4 geeignet, zur Therapie von Hyperlipoproteinämien oder Hypercholesterinämien eingesetzt zu werden, denn die therapeutischen Verwendungsmöglichkeiten werden stark durch die hypermetabole Stimulation des Sauerstoffverbrauchs begrenzt.

Unter der Therapie mit D - Hormonen zeigte sich sogar ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen einschließlich Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod (12).

Eine groß angelegte klinische Studie über die therapeutischen Einsatzmöglichkeiten dieser Medikamente "The Coronary Drug Project 1972" mußte sogar abgeändert werden, weil mehr myokardiale Todesfälle in der behandelten als in der unbehandelten Gruppe auftraten (47).

Man ist zwar bemüht, durch weitere chemische Manipulationen am Thyroxinmolekül oder durch stärkere Reinigung des D - Isomers von L - Thyroxin ein synthetisches Hormon mit selektiver Wirkung auf den Lipidmetabolismus zu erhalten, jedoch sind die lipidsenkenden Dosierungen auf jeden Fall noch kreislaufwirksam mit der Gefahr, dem arteriosklerosebedrohten Patienten durch die Therapie mehr zu schaden als zu helfen.

7. FRAGESTELLUNG

Als Struma oder Kropf wird jede sichtbare oder tastbare Vergrößerung der Schilddrüse bezeichnet. Nach älteren Definitionen galt, daß eine Schilddrüsenvergrößerung vorliegt, wenn die Seitenlappen der Drüse größer sind als die Endphalangen der Daumen des Untersuchers (48).

Bei den heutigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten ist aber gemäß einer Definition der Sektion Schilddrüse eine genauere, differenziertere Einteilung der Strumen erforderlich (vgl. Tabelle 8).

Stadium O	: keine Struma
Stadium I	: tastbare Struma
Stadium I a	: auch bei zurückgebeugtem Hals ist die Struma nicht sichtbar bzw. kleiner Strumaknoten bei sonst normaler Schilddrüse
Stadium I b	: tastbare Struma, die nur bei zurückgebeugtem Hals sichtbar wird
Stadium II	: bei normaler Kopfhaltung sichtbare Struma, die Palpation ist für die Diagnose nicht erforderlich
Stadium III	: sehr große Struma, welche schon aus großer Entfernung sichtbar ist

TABELLE 8: Größeneinteilung der Struma

Trotz der immer vielschichtiger werdenden Ätiologie

der Schilddrüsenvergrößerung ist evident, daß sich ein Struma als morphologisch adaptive Reaktion auf eine gesteigerte Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens mit reaktiver Mehrausschüttung des thyreotropen Hormons TSH entwickelt, wenn das Verhältnis zwischen Hormonbedarf in der Peripherie und seine Deckung durch die Schilddrüse gestört ist. Die Schilddrüse reagiert auf diesen Stimulus mit einer beschleunigten und vermehrten Hormonsynthese und -sekretion bei - wenn möglich - gesteigerter Jodaufnahme und - langfristig - mit einer Hyperplasie des Drüsengewebes.

Dabei sind Untersuchungen von Pickardt et al. 1972 (49,50) von großer Bedeutung, die u.a. darauf hinweisen, daß zwar für das Wachstum einer Struma erhöhte TSH - Spiegel erforderlich sind, daß jedoch die zur Unterhaltung einer einmal entstandenen Struma ausreichenden TSH - Werte nicht höher liegen als die von Normalpersonen.

Die pathogenetisch entscheidende Ursache des Schilddrüsenhormonmangels in der Peripherie kann entweder ein erhöhter Eigenbedarf an Hormon z.B. bei hormoneller Umstellung des Organismus während der Pubertät, der Gravidität und des Klimakteriums oder eine Störung der intrathyreoidalen Hormonsynthese sein.

Dieses Mißverhältnis zwischen Hormonbedarf und Leistungsfähigkeit der Schilddrüse wird in den Endemiegebieten in erster Linie durch den dort herrschenden Mangel an Jod in der Nahrung bedingt, wobei dieser Jodmangel in der Mehrzahl der Fälle der entscheidende strumigene Faktor ist. Jüngste Unter-

Untersuchungen [31] haben eindeutig gezeigt, daß die Struma in der Bundesrepublik eine endemische Krankheit ist sowie, daß der Jodmangel immer noch eine unterschätzte Rolle bei der Entstehung der endemischen Struma bei uns spielt [48]. Anders ist z.B. die nachlassende Hemmung der Jodsalzprophylaxe in anderen Länder nicht zu erklären, die immer noch eine untergeordnete Rolle spielt, obwohl eindeutige Empfehlungen der WHO zur Einführung eines Programmes bei der Problemhaftigkeit in der Bundesrepublik vorliegen und obwohl in anderen Nachbarländern Österreich und Schweiz deutliche Verminderungen der Strumenhäufigkeit mit Hilfe von Jodsalzen nachgewiesen werden konnten [31,33]. Trotz dieser eindeutigen Ergebnisse und zahlreicher Bemühungen, eine gesetzlich geregelte Jodsalzprophylaxe anzuregen und einzuführen, bleibt die Verwendung z.B. jodierter Speisesalze in den Entscheidungen der privaten Initiative überlassen.

Jodmangel führt zu einer Reduktion des Jodierungsgrades des Thyreoglobulins und erschwert somit die Umwandlung von zwei jodierten Tyrosinmolekülen zu biologisch aktiven Thyroninen (L - Thyronin bzw. L - Trijodthyronin [34]).

Dadurch wird die Hormonsekretion der Schilddrüse eingeschränkt, was im Sinne eines Kompensationsmechanismus dazu führt, daß das Sekretionsverhältnis von Thyroxin zu Trijodthyronin zugunsten des aktiveren Trijodthyronin verändert wird [5]. Der TSH - Spiegel ist nur bei schwerem Jodmangel meßbar erhöht, während in leichten und mittelschweren Fällen sowohl der TSH - Gehalt des Plasmas als auch die TSH - Reaktion auf TRH meistens wenig auffällig sind.

Chronische TSH - Überstimulationen - z.B. durch Jodmangel verursacht - ist aber nur eine der möglichen Ursachen eines Strumawachstums und fördert das Auftreten einer Struma (56). Jede intrathyreoidale Funktion, wie z.B. die Zellteilung, der Jodmetabolismus, die Thyreoglobulinsynthese, die Kolloidendocytose kann eine Autonomie erlangen, die unabhängig vom aktuellen TSH - Spiegel zu Aktivitätsänderungen innerhalb der Schilddrüse führt. So kann der autonome Jodumsatz, der normalerweise in der Schilddrüse bis zu einem gewissen Grade vorhanden ist, während des Wachstums der Struma jedes mögliche morphologische Ausmaß erreichen. "Wenn die TSH - Überstimulation der einzige ätiologische Faktor der Strumaentstehung wäre", so schließen Miloni und Studer (56) aus ihren jüngsten Forschungsergebnissen, "so müßten alle Strumen diffus und hyperplastisch sein. Die Tatsache aber, daß es auch multinoduläre Strumen gibt, in denen kolloidreiche und kolloidarme, heiße und warme Follikel benachbart sind, offenbart, daß ein intrathyreoidaler Krankheitsmechanismus existiert, der unabhängig von der TSH - Stimulation funktioniert. Deshalb können", so folgern die schweizer Autoren, "Morphologie und Funktion der Schilddrüse absolut unabhängige Phänomene sein" (56).

Von einer blanden Struma spricht man, wenn die Struma keine Anzeichen einer Hyperthyreose, einer Entzündung oder einer malignen Entartung zeigt und die Stoffwechsellage euthyreot ist. Allerdings wird die Frage der ausreichenden Hormonsekretion bei der immer exakteren Diagnostik der Strumen in zunehmendem Maße in Frage gestellt. Da die Struma aus einem absoluten oder relativen Hormonmangel resultiert und da auch be-

kannt ist, daß primäre Hypothyreosen mit einer Struma einhergehen können (57), wird in letzter Zeit verstärkt die Auffassung vertreten, daß auch bei "blanden, euthyreoten" Strumen ein latenter, präklinischer Schilddrüsenhormonmangel vorliegt und blande Strumen als "kompensierte Hypothyreosen" bezeichnet werden können (58).

Die Patienten mit blander Struma wirken klinisch euthyreot, ihr Gesamtschilddrüsenhormonspiegel, gemessen als PBJ oder Gesamtthyroxin im Serum, und das Ergebnis der Bindungskapazitäts-Tests liegen im Mittel innerhalb des Normbereichs, sind jedoch signifikant niedriger als bei Schilddrüsengesunden (49). Zwar sind die Trijodthyroninspiegel bei Patienten mit blander Struma im Vergleich zur Norm erhöht, was als kompensatorische Hypersekretion des wirkungsvolleren Schilddrüsenhormons gewertet werden kann, - wie Horn und Mitarbeiter 1972 nachweisen konnten (zitiert nach 49), - allerdings bleibt die Frage offen, ob diese Sekretionsänderung der Schilddrüse den relativen Thyroxinmangel voll ausgleichen kann und somit der Patient tatsächlich euthyreot ist. Ein entscheidender Beitrag zur Aufklärung dieser Fragestellung wurde vollbracht, indem die Stoffwechsellage bei blander Struma an Hand der TSH - Sekretion nach TRH - Stimulation untersucht wurde. Pickardt et al. (49,50) stellten fest, daß etwa 80 % der untersuchten Patienten nach TRH - Belastung eine normale Stimulierbarkeit des TSH und somit keinen meßbaren peripheren Schilddrüsenhormonmangel aufwiesen. Dagegen zeigten 20 % der Patienten erhöhte Stimulierbarkeit der TSH - Sekretion, was beweist, daß in diesen Fällen ein peripherer, durch Trijod-

thyronin Mehrsekretion nicht kompensierter Schilddrüsenhormonmangel besteht. Diese Patienten sind eindeutig als präklinische Hypothyreotiker mit "blander" Struma einzustufen. Hall und Mitarbeiter haben die präklinische Hypothyreose definiert als ein Stadium der Schilddrüsenunterfunktion, in dem klinisch keine Zeichen des Hormonmangels erkennbar sind und die üblichen Schilddrüsenparameter normal ausfallen, aber bereits ein erhöhter TSH - Anstieg nach TRH - Belastung besteht (zitiert nach 49). Diese Forderungen sind bei 20 % der Patienten von Pickardt erfüllt, wobei ein erhöhter TSH -Wert insofern niemals mit einer Euthyreose vereinbar ist, als er bei entsprechender Disposition den strumigenen Faktor schlechthin darstellt. Jedoch sind die normalen basalen TSH - Spiegel und die normale Stimulierbarkeit der TSH - Sekretion nach TRH kein untrüglicher Beweis für eine euthyreote Stoffwechsellage der restlichen 80 % der Patienten, denn, wie bereits erwähnt, können diese Befunde in pathophysiologischer Hinsicht so interpretiert werden, daß bei diesen Strumen zur Zeit der Untersuchung keine Wachstumstendenz bestand und die durchschnittlichen TSH - Spiegel lediglich zur Unterhaltung der Strumen ausreichten, also ein sog. strumigener steady-state erreicht war. Auch diese Gruppe von Patienten sollte zu den präklinischen Hypothyreotikern gezählt werden, denn entsprechend den klinischen Erfahrungen muß auch bei ihnen in Phasen erhöhten Schilddrüsenhormonbedarfs mit einem Anstieg der TSH - Werte und einem erneuten Einsetzen des Strumawachstums gerechnet werden.

Somit muß jede Struma als Manifestation einer endo-

krinen Störung unabhängig von der aktuellen Stoffwechsellage einer konsequenten, oft lebenslangen Therapie zugeführt werden. Das therapeutische Ziel der Schilddrüsenhormonbehandlung der blanden Struma ist die Rückbildung der Schilddrüsenvergrößerung, in der eine adaptive Vermehrung des Drüsengewebes zur Vermeidung eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels gesehen werden muß. Da zur Unterhaltung einer Struma normale TSH - Spiegel ausreichend sind und da bei Patienten mit blanden Strumen und normalem TSH - Verhalten kein spontaner Rückgang der Schilddrüsengröße zu verzeichnen ist, kann man mit einer Rückbildung der Struma unter exogener Schilddrüsenhormontherapie erst rechnen, wenn die endogene thyreotrope Stimulation unter die Norm supprimiert wird. Der TRH - Belastungstest bietet in diesem Zusammenhang die beste Kontrollmöglichkeit der individuell erforderlichen Schilddrüsenhormondosierung (50). Therapeutisches Ziel der Strumatherapie ist aber nicht nur die Rückführung der morphologischen Veränderungen der Schilddrüse zur Norm mit Besserung oder Beseitigung der Lokalbeschwerden, sondern die zugrunde liegende, pathogenetisch entscheidende endokrine Abnormität muß ebenso beseitigt werden.

Unter den oben angeführten Aspekten der präklinisch oder manifest hypothyreoten Stoffwechselsituation bei Strumen gilt es, ausreichende Substitution des Hormonmangels durchzuführen sowie die Entlastung des Kropfes von der Hormonproduktion und -sekretion vorzunehmen (59).

Die konkrete Fragestellung dieser Arbeit beschäftigt sich nun damit, ob sich anhand der oben aufgeführten Veränderungen des Lipid- und Lipoproteinmetabolismus,

die mit zu den empfindlichsten Parametern der Schilddrüsenfunktion überhaupt gehören, die Hypothese sowie die angeführten Untersuchungsergebnisse bestätigen lassen, daß Patienten mit blanden Strumen eine subklinisch hypothyreote Stoffwechsellage aufweisen. Weiterhin soll geprüft werden, ob und in welchem Maße die auftretenden Veränderungen des Fettstoffwechsels durch eine konsequent durchgeführte Substitutionstherapie mit Hilfe eines Kombinationspräparates aus Thyroxin und Trijodthyronin sowie einem Jodanteil rückbildungsfähig sind und somit die Therapie der blanden Strumen unter erweiterten klinischen und präventiven Aspekten zu betreiben ist. Hierbei soll besonders das Verhältnis der sog. atherogenen Lipidfraktionen wie dem Cholesterin, den Triglyceriden und dem LDL - Cholesterin zu dem sog. vasoprotektivem HDL - Cholesterin Beachtung finden und die Frage beantwortet werden, ob das Atheroskleroserisiko dieser bisher unter diesem Gesichtspunkt wenig beachteten Gruppe von Patienten ebenso erhöht ist wie das der manifesten Hypothyreotiker und ob es unter der Therapie zu signifikanten Veränderungen der atherogenen oder vasoprotektiven Lipidfraktionen kommt. Gerade die präklinische Hypothyreose bei blander Struma ist eine Erkrankung, die in der hauptsächlich betroffenen Altersgruppe zu großen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen kann. Da eine regelmäßige TSH - Bestimmung oder ein TRH - Belastungstest in vielen Fällen zu aufwendig sind, bieten die Aspekte der Lipid- und Lipoproteinveränderungen eventuell weitere differentialdiagnostische Anhaltspunkte zur Klärung subklinischer Schilddrüsenunterfunktionszustände.

8. MATERIAL UND METHODE

8.1. Untersuchte Personengruppen

Aus der Schilddrüsenambulanz der Medizinischen Klinik C und Poliklinik der Universität Düsseldorf haben wir 13 Patienten ausgewählt, bei denen nach Durchführung eines Schilddrüsenszintigramms sowie durch radioimmunologische Bestimmung der Serumkonzentrationen von Thyroxin (L - T_4) und von Trijodthyronin (L - T_3) sowie mit Hilfe eines TRH - Tests und gemäß den klinischen Gesichtspunkten wie Größe, Lage, Konsistenz und Verschieblichkeit der Schilddrüse die Diagnose "blande Struma" erstellt wurde. Es wurden nur solche Patienten ausgewählt, die für eine konservative Therapie geeignet schienen und bei denen bisher noch keine Schilddrüsenhormonsubstitutionsbehandlung durchgeführt wurde.

Weiterhin wurden die Serumkonzentrationen des Cholesterins, der Triglyceride, des HDL - Cholesterins und des LDL - Cholesterins erfaßt. Als Bezugs- und Kontrollgruppe wurden 15 schilddrüsengesunde Probanden ausgewählt. Die Patienten erhielten als Substitutionstherapie ein Medikament, das die synthetischen Schilddrüsenhormone in den Konzentrationen L - Thyroxin 100 ug, L - Trijodthyronin 10 ug sowie einen Jodanteil in Höhe von 50 bzw. 100 ug enthält, wobei das Jod der Substitution eines latenten Jodmangels oder der Bereitstellung von Jodid bei erhöhtem Jodverbrauch der Schilddrüse bei den blanden Strumen dient.

Wir konnten unterstellen, daß die Medikamenteneinn-

nahme bei den ausgewählten Patienten regelmäßig und anweisungsgemäß erfolgte. Die Patienten kamen in monatlichen Abständen über einen Zeitraum von durchschnittlich 5 Monaten zur regelmäßigen Nachuntersuchung, wobei jeweils die im Folgenden aufgeführten laborchemischen Parameter erfaßt und kontrolliert wurden.

8.2. Radioimmunologische Bestimmung der Schilddrüsenhormonspiegel im Serum

Durch Einführung der radioimmunologischen Messung der Schilddrüsenhormone ist es möglich geworden, exakte in vitro - Bestimmungen des Schilddrüsenhormonspiegels vorzunehmen. Üblicherweise wird die Gesamthormonkonzentration von Thyroxin und/oder Trijodthyronin gemessen, wobei sich freier und an Trägerproteine gebundener Anteil direkt proportional verhalten. Der Radioimmunoassay basiert auf dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse, die im Folgenden kurz beschrieben werden soll: Ein Antikörper, spezifisch gegen die zu messende Substanz gerichtet, reagiert mit einer bekannten, konstanten Menge radioaktiv markierten Hormons und mit der zu bestimmenden Konzentration an unmarkiertem Hormon. Durch spezifische chemische Verbindungen (Mg - 1 - Anlinonaphthalin - 8 - sulfonat bzw. Äthyl - mercuri - thiosalicylsäure) wird das zu messende Hormon von den Trägerproteinen des Plasmas gelöst.

Die markierten und unmarkierten Antigene reagieren kompetitiv um die im Unterschuß vorliegenden Antikörperbindungsstellen. Je mehr unmarkiertes Antigen

anwesend ist, desto weniger markiertes kann einen Antigen - Antikörper - Komplex bilden. Nach unterschiedlichen Inkubationszeiten entfernt man den Hormonüberschuß und mißt die Restradioaktivität. Indem man die Antikörper - und die markierte Antigenkonzentration konstant hält, während man die unmarkierte Antigenkonzentration schrittweise erhöht, resultiert daraus eine progressive Abhängigkeit, aus der man eine Standardkurve konstruieren kann. Dadurch ist eine Quantifizierung unbekannter Proben durch Interpolation aus der Eichkurve möglich. Die Radioaktivität des Antigen - Antikörper - Komplexes ist umgekehrt proportional der unbekannten, zu bestimmenden Menge des nicht markierten Antigens der Serumprobe.

8.2.1. Bestimmung des Gesamt - Thyroxins im Serum

Die radioimmunologische Gesamt - Thyroxin - Bestimmung im Serum (Gesamt T_4) wurde in unserer Versuchsreihe mit einem Testbesteck der Firma Byk - Mallinckrodt (SPAC T_4) durchgeführt. Den Reaktionsröhrchen, die mit den spezifischen Thyroxin - Antikörpern beschichtet sind, wird 25 ul Patientenserum zugesetzt. Weiterhin fügt man 1000 ul radioaktiv markierter ^{125}J - Thyroxinlösung hinzu, die zusätzlich 0,09 % Mg - 1 - Anlinonaphthalin - 8 - sulfonat zur Ablösung des Plasmathyroxins von den Trägerproteinen des Bluts enthält. Die Reaktionslösung wird durch vorsichtiges Schütteln gemischt. Es folgt eine Inkubationszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 - 25 ^{o}C), nach der die überstehende Flüssigkeit abgesaugt und die Restaktivität der Reaktionsröhrchen

gemessen wird. Mit Hilfe einer Standardkurve kann nun die Thyroxinkonzentration in der Serumprobe abgelesen werden.

Bei dieser radioimmunologischen Methode ergab sich für uns ein Normalbereich von 4,5 - 12,0 ug Thyroxin/100 ml Serum, wobei der Meßbereich des Tests Werte von 1 - 40 ug Thyroxin/100 ml Serum erfaßt.

8.2.2. Bestimmung des Gesamt - Trijodthyronins im Serum

Das Gesamt - Trijodthyronin (Gesamt - T_3) wurde im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe eines Radioimmunbestecks der Firma Behringwerke AG (RIA - gnost T_3) bestimmt. Dem Teströhrchen, das bereits die zur T_3 - Bestimmung benötigte Menge ^{125}J - markierten Trijodthyronins sowie das Anti - T_3 - Serum enthält, wird 100 ul Patientenserum zugefügt. Im Teströhrchen befindet sich ebenfalls die Substanz Äthyl - mercuri - thiosalicylsäure (Thiomersal), die dazu benötigt wird, das überwiegend an Trägerproteine gebundene T_3 des Serums aus dieser Bindung zu verdrängen. Während der Inkubationszeit von 4 - 24 Stunden bei 18 - 28 ^{o}C entsteht ein Antigen (T_3) - Antikörperkomplex unter anteilsmäßiger Beteiligung der im Serum vorliegenden unbekannten Menge nicht markierten Trijodthyronins und der bekannten Menge des beigefügten radioaktiv markierten T_3 . Zur Abtrennung der nicht an Antikörper gebundenen Antigene wird der Lösung Polyäthylenglykol zugesetzt und die Restaktivität des Teströhrchens gemessen. Die Trijodthyroninserumkonzentration kann nun mit Hilfe einer Standardkurve abgelesen werden. Die Nor-

malwerte des T_3 liegen bei diesem Test bei 90 - 180 ng/100 ml Serum.

8.2.3. Der TRH - Test

Zur radioimmunologischen Bestimmung des Thyreotropins (TSH) im Serum vor und nach TRH - Applikation stand uns das Labor - Set TSH - RIA "Henning" zur Verfügung. Die radioimmunologische Bestimmung des schilddrüsenstimulierenden Hormons der Hypophyse (TSH), besonders im Rahmen des Stimulationstests mit dem hypothalamischen Releasing - Faktor TRH wird als wichtiger Bestandteil der Regulationsdiagnostik bei blanden Strumen angesehen, wobei ein negativer TRH - Test auf eine regulativ wirksame partielle Autonomie der Struma hinweist, die damit nicht mehr als "bland" zu bezeichnen ist.

Der TRH - Test kann als positiv gewertet werden, wenn die TSH - Differenz (Δ - TSH) mindestens 2,5 uE/ml Serum beträgt.

Der TRH - Test wurde folgendermaßen durchgeführt:

1. Abnahme von 5 ml Venenblut zur radioimmunologischen Bestimmung der Plasma - Basalwerte
2. Intravenöse Injektion von 400 ug TRH
3. 30 Minuten nach TRH - Stimulation erneute Blutabnahme zur radioimmunologischen Bestimmung des TSH - Plasmaspiegels nach Stimulation.

Da im menschlichen Serum keine TSH - spezifisch bin-

denden Proteine vorhanden sind, entfällt der methodische Schritt der Lösung des TSH aus der Eiweißbindung.

In die Teströhrchen werden 100 ul Patientenserum und 100 ul TSH - Antiserum gefüllt und dann 24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert = Tracer - freie Vorinkubation.

Sodann werden die Teströhrchen mit 100 ul ^{125}J - TSH versetzt und erneut 5 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert = I. Inkubation. Nach diesem Vorgang wird in die Röhrchen 100 ul präzipitierendes Antiserum gefüllt und die Lösung wiederum für 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert = II. Inkubation / Präzipitation. Die Teströhrchen werden sodann mit 1 ml aqua dest. versetzt und bei 2000 g 10 Minuten zentrifugiert, so daß der Überstand, der das nicht gebundene Hormon enthält, abgesaugt werden kann. Das Präzipitat der Teströhrchen enthält nun das an die Antikörper gebundene Hormon, dessen Restradioaktivität gemessen werden kann. Der TSH - Serumspiegel wird an Hand einer Standardkurve abgelesen.

Unter Verwendung des TSH - RIA "Henning" beträgt der TSH - Normalbereich für den Basalwert 0,5 - 4,0 uE/ml Serum und 30 Minuten nach TRH - Stimulation 2,5 - 24 uE/ml Serum.

3.1. Bestimmung des Cholesterinserumspiegels

Die Bestimmung der Serumcholesterinkonzentration haben wir mit Hilfe der Test - Kombination Cholesterin gemäß der CHOD - PAP - Methode der Firma Boehringer Diagnostica Mannheim durchgeführt.

Es handelt sich hierbei um ein enzymatisches Bestimmungsverfahren des Cholesterins ohne vorherige Enteiweißung des Serums. Das Testprinzip beruht auf der enzymatischen Hydrolyse des in der Patientenprobe enthaltenen Cholesterinesters, wobei das Cholesterin durch die Cholesterinoxidase zu Δ^4 - Cholestenon oxidiert wird. Zusammen mit dem dabei gebildeten Wasserstoffperoxid (H_2O_2) wird im nächsten Schritt eine photometrische Menge 4 - Aminophenazon und Phenol durch das hinzugefügte Enzym Peroxidase zu einem Farbstoff umgesetzt. Dazu ist eine Inkubationszeit von 30 Minuten bei 20 - 25 °C erforderlich. Die Intensität des gebildeten Farbstoffs ist der Cholesterinkonzentration direkt proportional. Die photometrische Messung des Farbstoffs erfolgt mit einem Spektralphotometer bei der Wellenlänge Hg 546 nm. Da das Serum ohne Enteiweißung in den Test eingesetzt wird, war es notwendig, Probenleerwerte anzusetzen und die Extinktion der zu bestimmenden Proben gegen den Leerwert zu messen. Den Serumcholesterinspiegel entnimmt man nun einer standardisierten Wertetabelle.

Als unverdächtig gelten bei diesem Test Serumcholesterinkonzentrationen bis 220 mg/100 ml, als ernönt Werte ab 260 mg/100 ml.

3.4. Bestimmung des Triglyceridserumspiegels

Bei der Bestimmung der Triglyceride im Serum haben wir uns der Biochemica - Test - Combination für Triglyceride der Firma Boehringer Diagnostica Mannheim bedient. Es handelt sich hierbei um einen vollenzymatischen Test, dessen Prinzip auf der Freisetzung und Messung des freien Glycerins aus den Triglyceriden des Plasmas mit Hilfe einer Hilfs- und Indikatorreaktion beruht.

Die im Serum enthaltenen Triglyceride werden enzymatisch gespalten und Glycerin läßt sich nun durch stöchiometrische Reaktionen quantitativ nachweisen, wobei in der Indikatorreaktion die Konzentration an reduziertem NAD^+ der Konzentration des freigesetzten Glycerins direkt proportional ist. Der Extinktionsabfall, der bei der photometrischen Messung mit der Wellenlänge HG 334 nm gegenüber einem Leerwert festzustellen ist, ist ein Maß für das umgesetzte Glycerin. Da das Serum stets freies Glycerin in geringen Mengen aufweist, mußten wir von den oben festgestellten Triglyceridwerten 10 mg/100 ml abziehen. Jedoch standen uns standardisierte Wertetabellen zur Verfügung, bei denen die 10 mg/100 ml bereits in Abzug gebracht wurden, so daß die Serumtriglyceridkonzentrationen direkt aus der Extinktionsdifferenz ablesbar waren.

Als unverdächtig wurden bei diesem Test Triglyceridkonzentrationen unter 150 mg/100 ml, als erhöht Werte ab 200 mg/100 ml bezeichnet.

8.5. Bestimmung des HDL - Cholesterinserumspiegels

Die Bestimmung des HDL - Cholesterins haben wir mit einem Test - Set der Firma Boehringer Diagnostica Mannheim durchgeführt.

Das Bestimmungsprinzip dieses Tests besteht in der selektiven Fällung Apoprotein - B - enthaltender Lipoproteine (VLDL und LDL) mit Hilfe von Polyanionen in Verbindung mit einem zweiwertigen Kation. In unserem Fall haben wir uns der Phosphorwolframsäure und Mg^{2+} - Ionen bedient. Nach Fällung und Zentrifugation der Probe entnimmt man den Überstand, in dem sich jetzt das HDL - Cholesterin befindet. Die Cholesterinfraktion wird jetzt mit der bekannten enzymatischen CHOD - PAP - Methode bestimmt, die bereits unter Punkt 8.3. beschrieben wurde.

Als HDL - Cholesterin Richtwerte gelten für diesen Test:

	progn.günstig	Standardrisiko	Risikobereich
Männer	> 55	35 - 55	< 35
Frauen	> 65	45 - 65	< 45

HDL - Cholesterin in mg/100 ml

8.6. Bestimmung des LDL - Cholesterinserumspiegels

Die Quantifizierung des LDL - Cholesterins wurde aus Gesamtcholesterin, Triglyceriden und HDL - Cholesterin mit Hilfe der Friedewald - Formel errechnet:

$$\text{LDL - Cholesterin} = \text{Gesamt-Chol.} - \frac{\text{TG}}{5} - \text{HDL - Chol.}$$

Die Ermittlung des LDL - Cholesterins setzt somit die quantitative Bestimmung der in der Formel aufgeführten Lipidfraktionen voraus.

Neben der Friedewald - Formel lag uns ebenfalls ein Normogramm der Firma Boehringer vor, durch dessen Hilfe man die LDL - Cholesterinserumwerte tabellarisch ermitteln kann.

Als Richtwerte des LDL - Cholesterins für diesen Test gelten:

kein Risiko	Verdachtsbereich	Risikobereich
< 150	150 - 190	> 190

LDL - Cholesterin in mg/100 ml

9. ERGEBNISSE

Bei 13 Patienten mit blander Struma haben wir die Serumkonzentrationen von T_4 , T_3 , TSH basal und nach TRH - Belastung, Cholesterin, Triglyceriden, HDL - und LDL - Cholesterin vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie mit 100 ug Thyroxin, 10 ug Trijodthyronin und 50 bzw. 100 ug Jodid bestimmt. Diesen Patienten wurden 15 schilddrüsengesunde Vergleichspersonen gegenübergestellt, bei denen allerdings ein TRH - Belastungstest nicht durchgeführt wurde.

Besondere Berücksichtigung sollte der Frage gewidmet werden, ob bei diesen Patienten mit blander Struma eine latente Hypothyreose nachweisbar ist und ob ein Einfluß der Schilddrüsenstoffwechselstörung auf den Lipidhaushalt einschließlich dem atherogenen LDL - Cholesterin und dem vasoprotektiven HDL - Cholesterin erkennbar ist.

Durch die geringe Zahl der Patienten sowie der Probanden und die relativ kurze Beobachtungszeit der Patienten unter Substitutionstherapie können die Ergebnisse dieser Arbeit nur einen sehr unvollkommenen Einblick in die Abhängigkeit des Lipid- und Lipoproteinmetabolismus vom Schilddrüsenfunktionszustand vermitteln. Dennoch könnte sich in den Ergebnissen ein Trend oder eine Tendenz abzeichnen, die an Hand größerer Patientenzahlen überprüft werden sollten.

Die Patienten mit blander Struma litten zum Zeit-

punkt der Diagnosestellung nicht an einem einer Hypothyreose entsprechenden nachweisbaren peripheren Schilddrüsenhormondefizit. Wie in Abb. 5 und Abb. 6 ersichtlich ist, rangieren die Serumkonzentrationen für Thyroxin und Trijodthyronin allerdings im unteren Normbereich und damit deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe. Sie steigen unter exogener Hormonzufuhr von 7,4 ug/100 ml auf 8,6 ug/100 ml für Thyroxin bzw. von 147 ng/100 ml auf 188 ng/100 ml für Trijodthyronin erkennbar an.

Wie in Abb. 8 ersichtlich, ist der Anstieg der Schilddrüsenhormone im Serum der Patienten sehr prompt und bereits einen Monat nach Einsetzen der Therapie nachweisbar. Die Serumkonzentrationen bleiben dann auf relativ konstantem Niveau, wobei der T_3 - Serumspiegel - wie auch physiologischerweise - stärkeren Schwankungen unterworfen ist im Vergleich zum T_4 - Serumspiegel.

Auch der basale TSH - Wert sowie der TSH - Anstieg 30 Minuten nach TRH - Belastung zeigt - wie in Abb. 7 veranschaulicht -, daß die Patienten vor Therapiebeginn durchaus eine noch euthyreote Stoffwechsellage aufweisen entsprechend der pathogenetischen Vorstellung, daß die Strumen vor Therapiebeginn keine aktuelle Wachstumstendenz zeigten und daß die TSH - Serumspiegel lediglich der Persistenz der Struma dienten und somit für einen sog. strumigenen steady state ausreichten.

Unter Substitutionstherapie (Abb. 7) gelang es, die TSH - Werte vor und nach TRH - Injektion deutlich zu senken. Damit wurde der in Punkt 7. ausgeführten

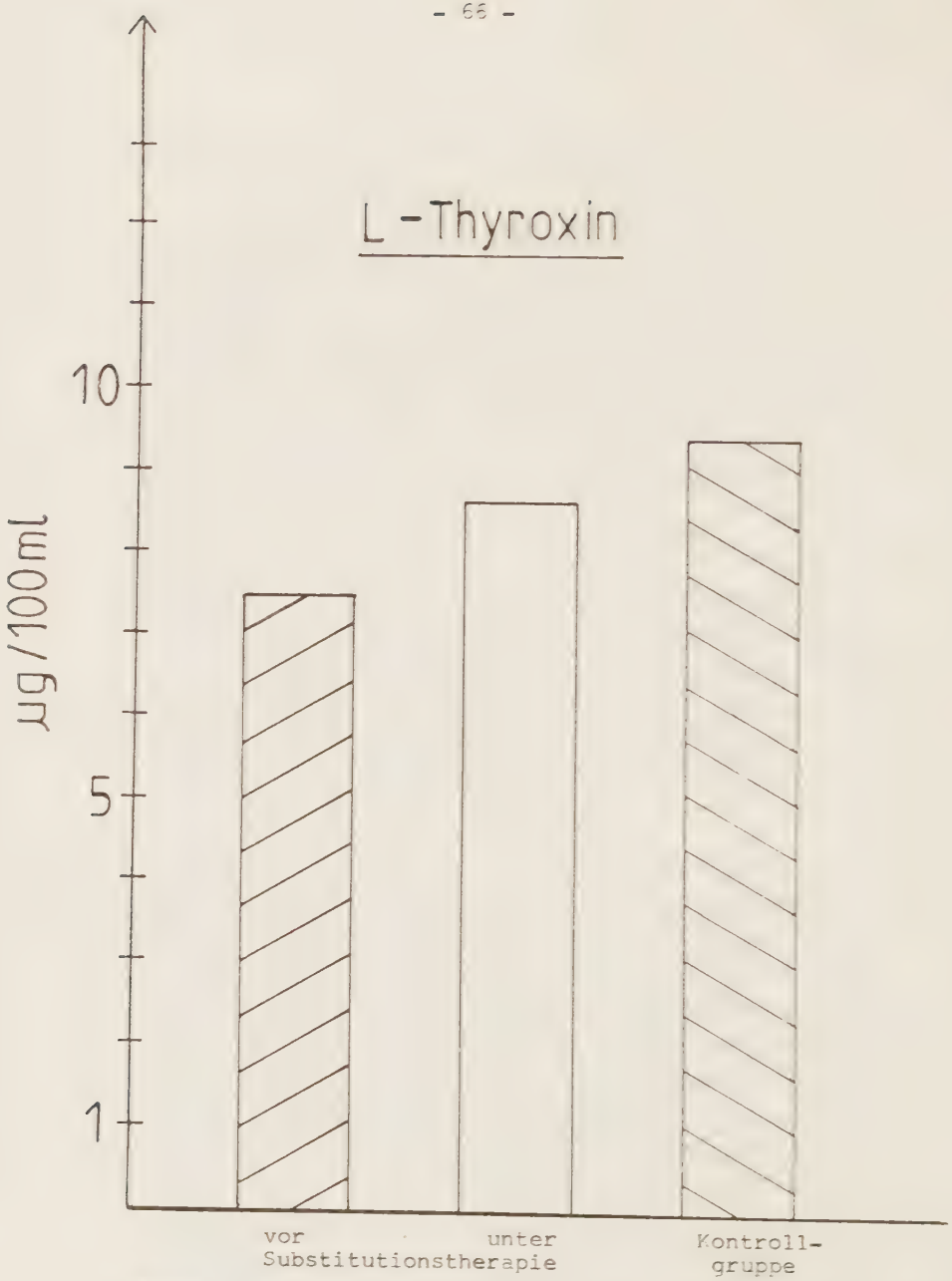


Abb. 5: L - Thyroxinserumspiegel in ug/100 ml bei 13 Patienten mit blander Struma vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu 15 schilddrüsengesunden Probanden (Kontrollgruppe)

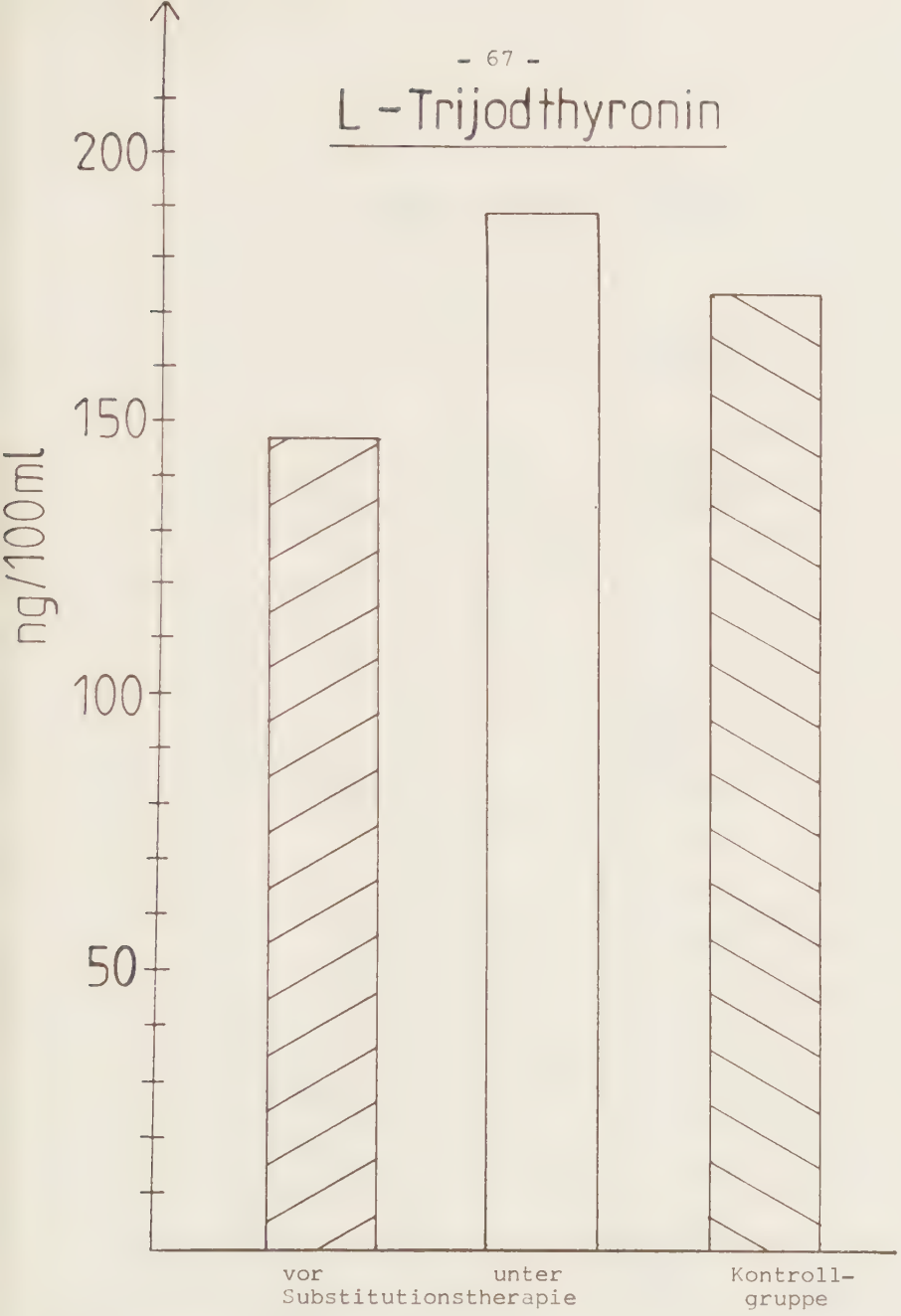


Abb. 6: L - Trijodthyronin in ng/100 ml bei 13 Patienten mit blander Struma vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu 15 schilddrüsengesunden Probanden (Kontrollgruppe)

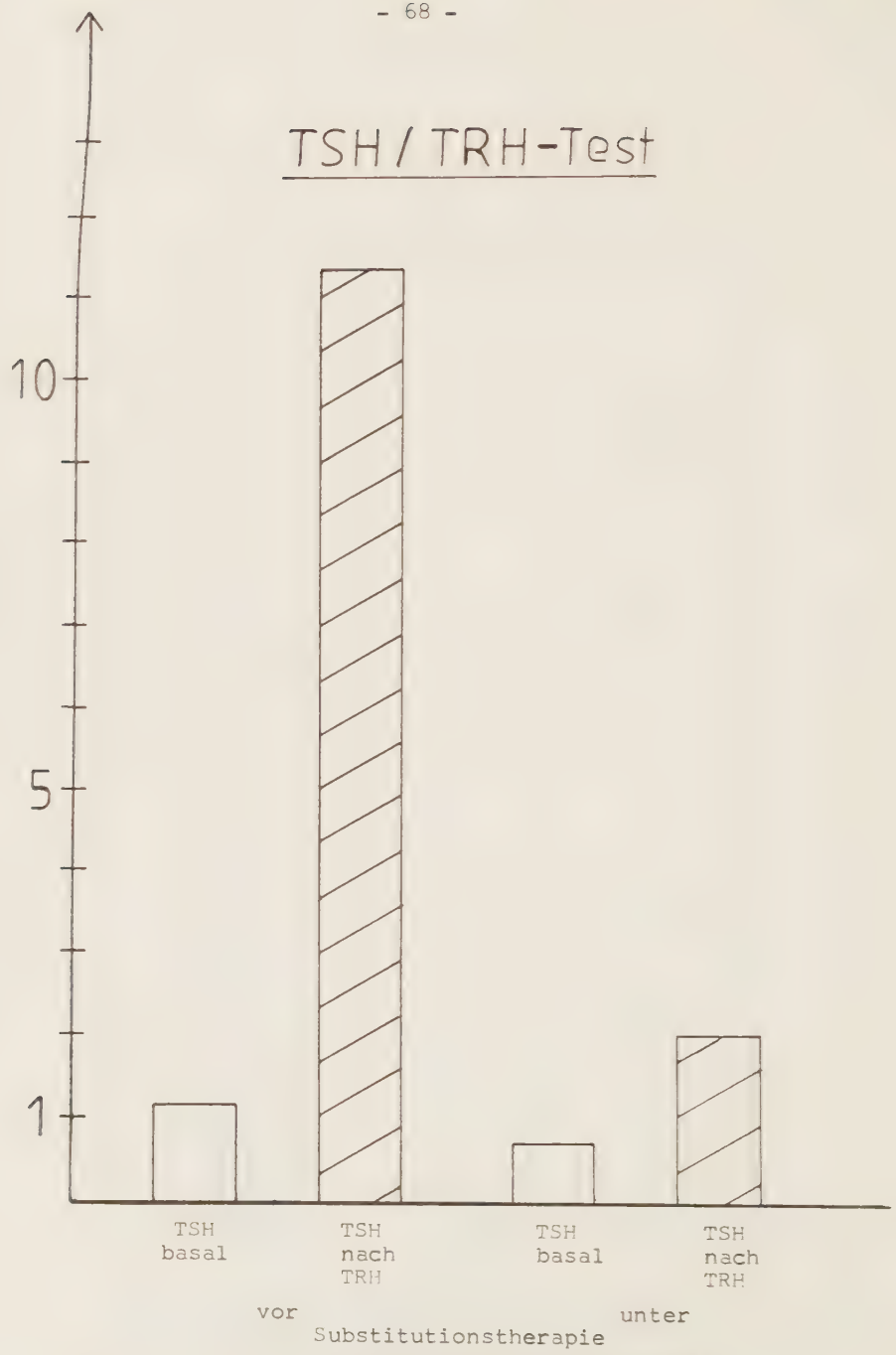


Abb. 7: TSH - Serumspiegel basal und 30 MIN nach TRH - Belastung bei 13 Patienten mit blander Struma vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitution

Forderung Rechnung getragen, die Rückbildung einer Struma dadurch zu ermöglichen, daß die endogene thyreotrope Stimulation durch TSH unter die Norm supprimiert wird und somit der pathogenetisch entscheidende Faktor der Strumamanifestation ausgeschaltet werden kann.

Eine signifikante Senkung der Gesamtcholesterinserumwerte unter Substitutionstherapie konnten wir nicht feststellen, wie aus Abb. 9 und Abb. 10 hervorgeht; allerdings muß bemerkt werden, daß der Ausgangswert vor Therapiebeginn mit 182 mg Cholesterin/100 ml sowie der Wert unter Therapie mit 179 mg/100 ml als nicht "pathologisch erhöht" angesehen werden können. Die Serumcholesterinkonzentration der Patienten lag sogar unter dem Serumcholesterinspiegel der Kontrollgruppe mit 197 mg/100 ml. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 35 Jahre (22 - 53 Jahre).

Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß es innerhalb der Cholesterinfraktion zu einer Verschiebung zugunsten des vasoprotektiven HDL - Cholesterins und zu Lasten des vasoaggressiven LDL - Cholesterins kam. Wie aus Abb. 11 und Abb. 12 hervorgeht, sank bei relativ konstant gebliebenem Gesamtcholesteringehalt des Serums der LDL - Cholesterin - Anteil von 102 mg/100 ml vor Schilddrüsenhormonsubstitution auf 96 mg/100 ml unter Therapie, wobei der HDL - Cholesterin - Anteil mit insgesamt 58 mg/100 ml vor und während der Therapie konstant blieb. Zusätzlich hierzu geht aus Abb. 8 hervor, daß besonders gegen Ende der Beobachtungszeit der Patienten unter Therapie ein HDL - Cholesterin - Anstieg auf

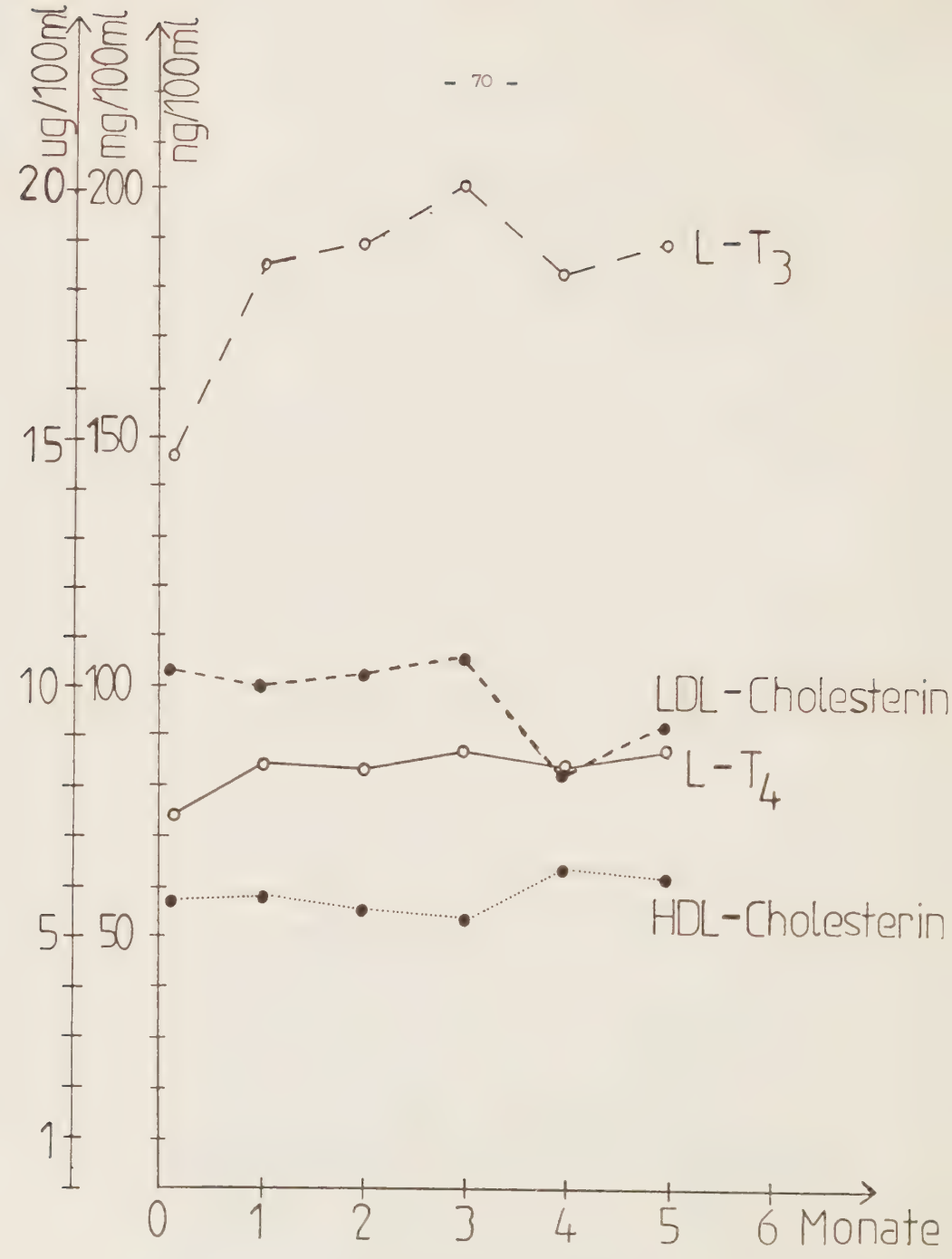


Abb. 8: L - Trijodthyronin - (ng/100 ml), L - Thyroxin - (ug/100 ml), LDL - Cholesterin - (mg/100 ml) und HDL - Cholesterinserumspiegel (mg/100 ml) bei 13 Patienten mit blander Struma vor und während Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie

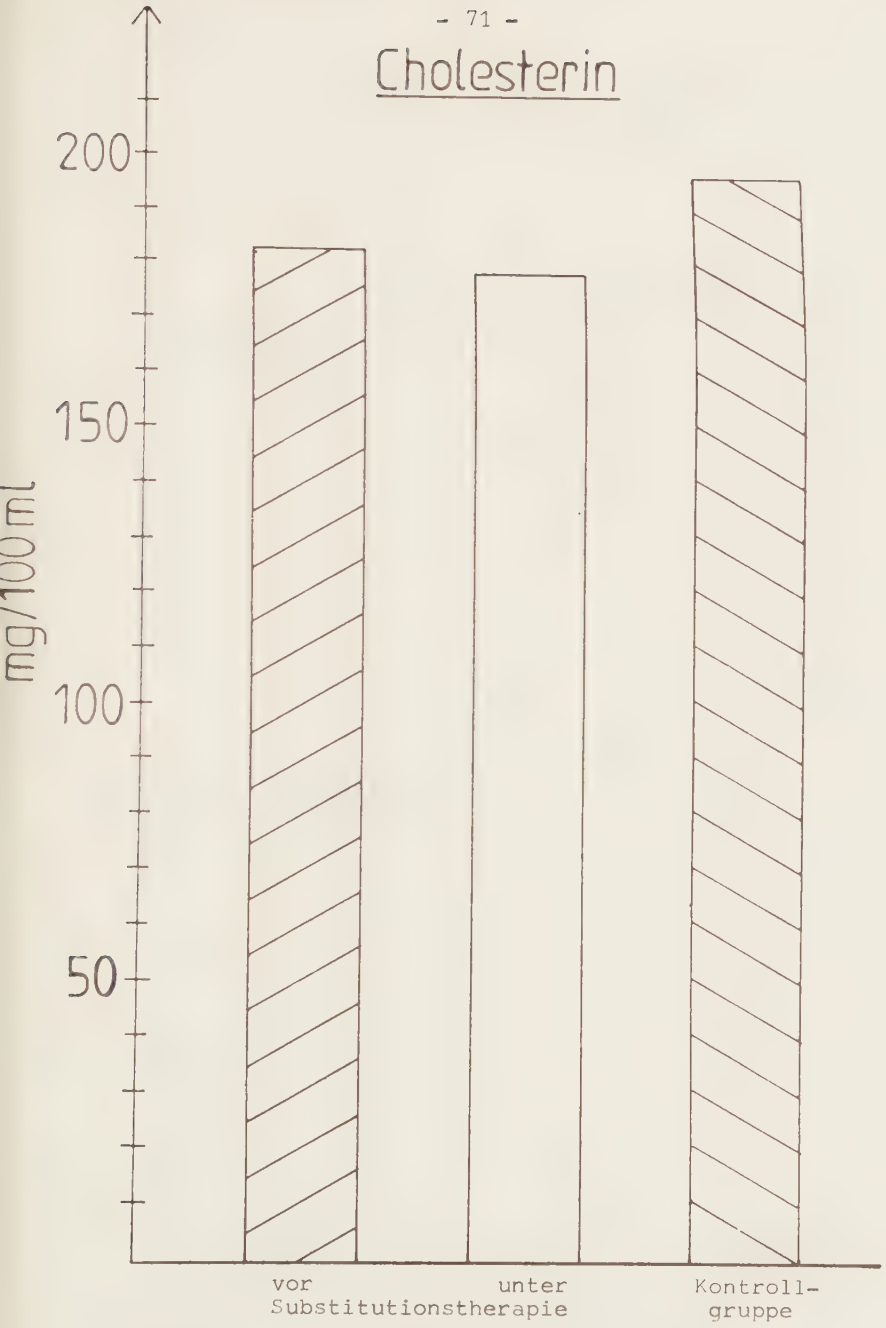


Abb. 9: Cholesterinserumspiegel in mg/100 ml bei 13 Patienten mit blander Struma vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu 15 schilddrüsengesunden Probanden (Kontrollgruppe)

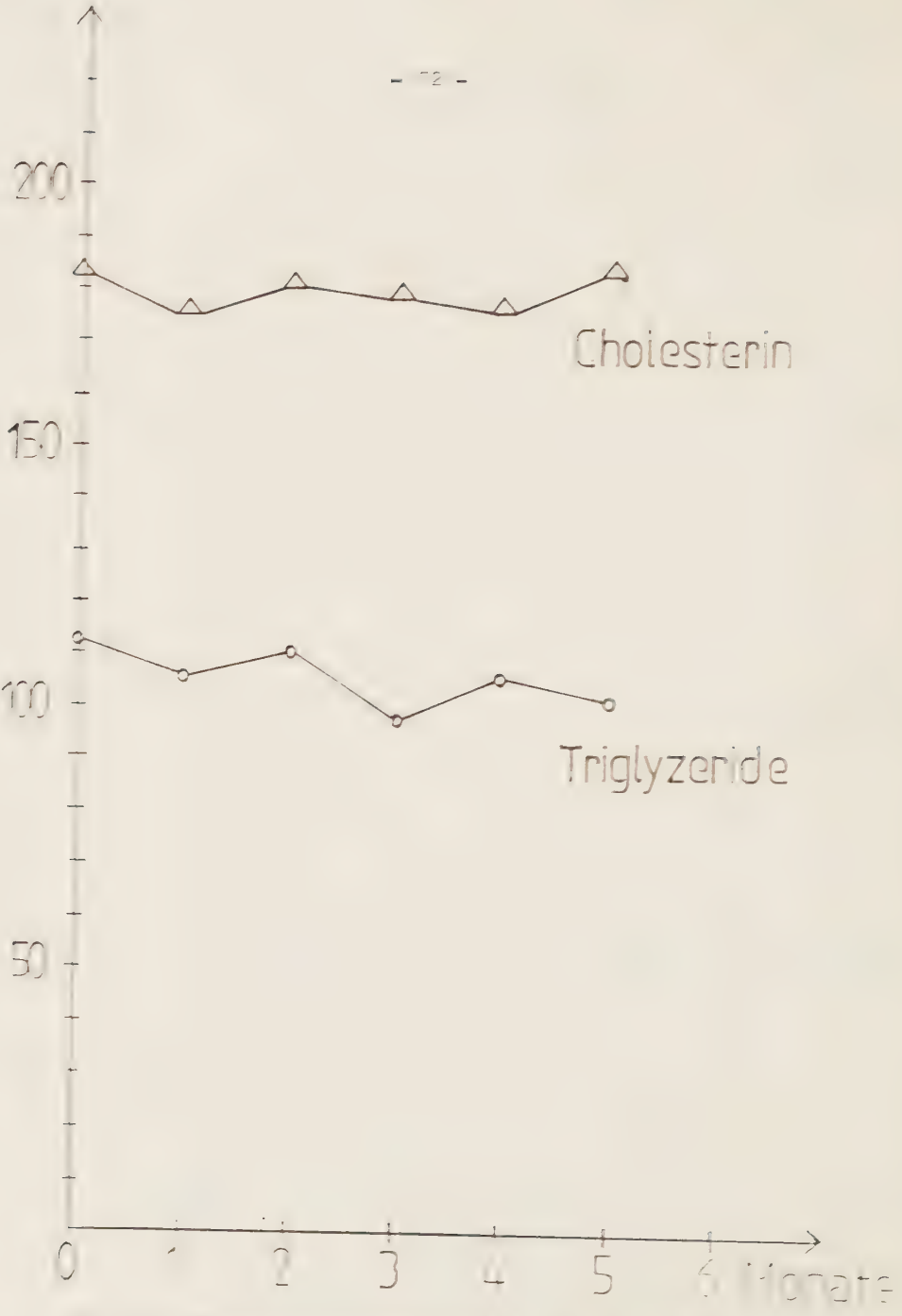


Abb. 11: Cholesterinserumspiegel in mg 100 ml und Triglyceridserumspiegel in mg 100 ml bei 10 Patienten mit blander Uterus vor und während Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie

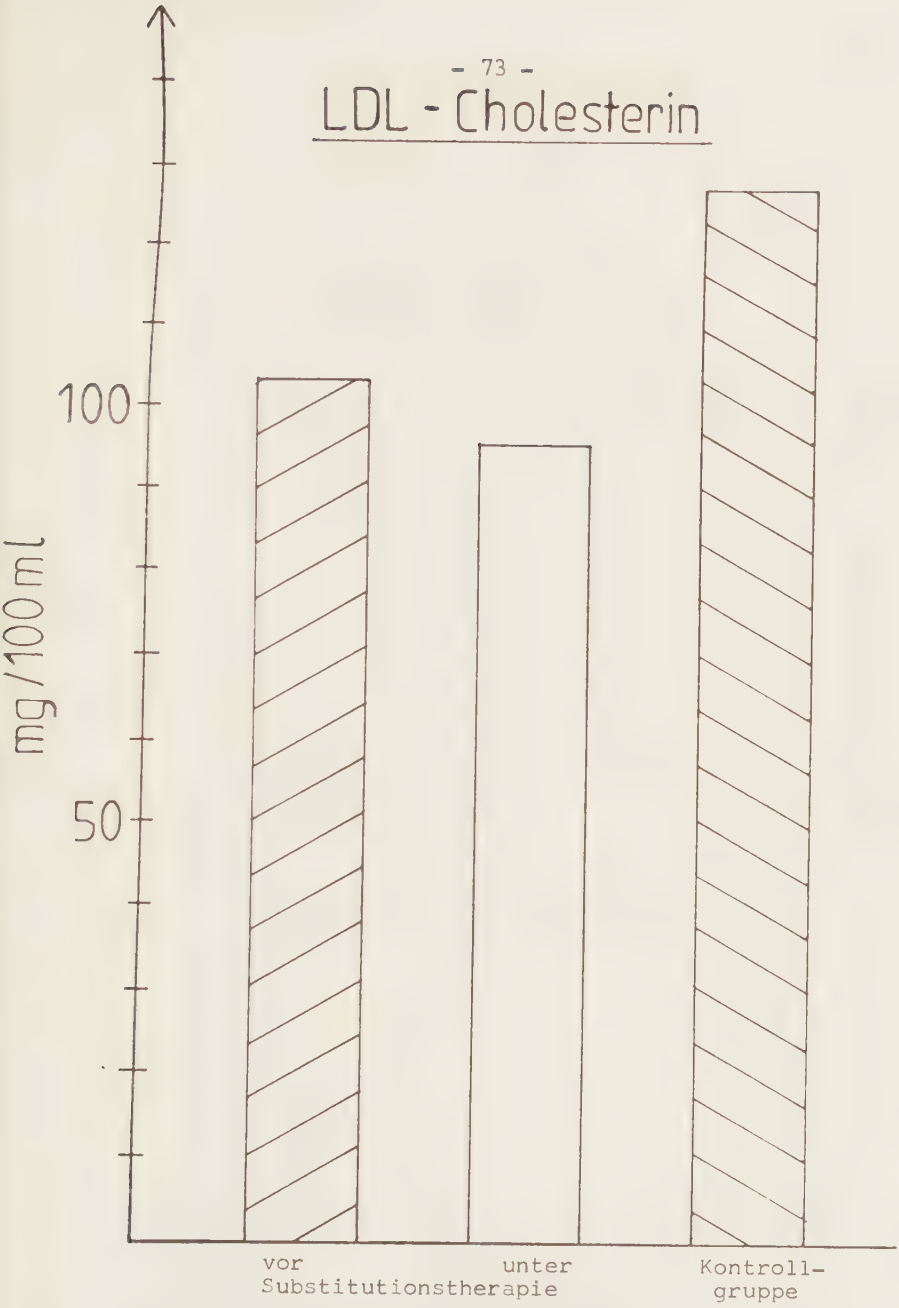


Abb. 11: LDL - Cholesterinserumspiegel in mg/100 ml bei 13 Patienten mit blander Struma vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu 15 schilddrüsengesunden Probanden (Kontrollgruppe)

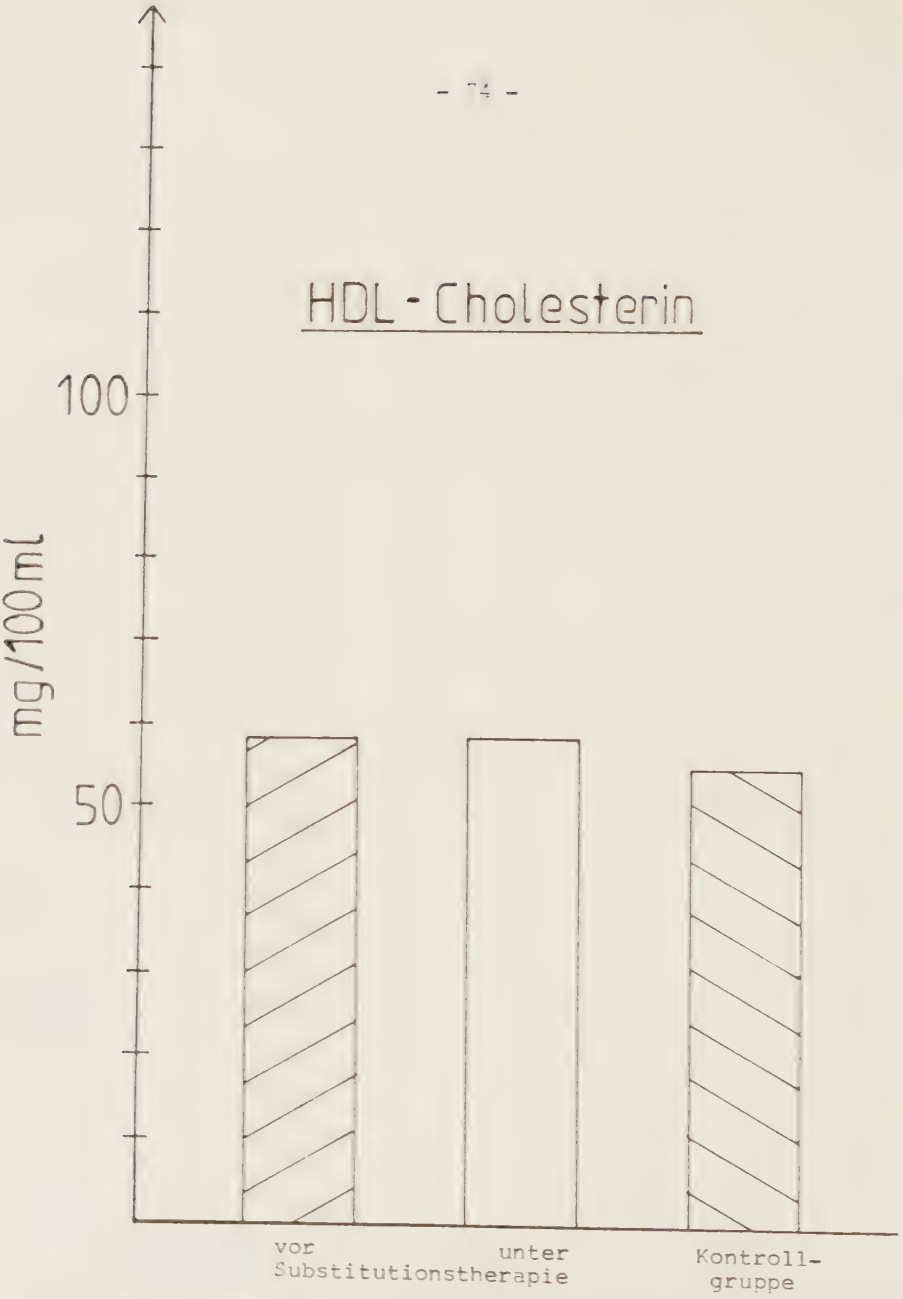


Fig. 13: HDL - Cholesterinserumspiegel in mg/100 ml bei 13 Patienten mit blander Struma vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu 15 schilddrüsengesunden Probanden (Kontrollgruppe)

61 mg/100 ml nachweisbar war und der LDL - Cholesterinserumspiegel mit 92 mg/100 ml noch stärker fallende Tendenz aufwies.

Sowohl die LDL - Cholesterin- als auch die HDL - Cholesterinplasmaspiegel vor und während Substitutionstherapie lagen im Normbereich (Abb. 11 und Abb. 12) und weisen gegenüber der Kontrollgruppe nicht auf ein erhöhtes Atheroskleroserisiko der Patienten mit blanden Strumen hin.

Die Senkung der Gesamt - Triglyceridspiegel im Serum durch die Therapie war insgesamt stärker als die der Gesamt - Cholesterinwerte. Wie aus Abb. 13 ersichtlich, fiel der Triglycerid - Serumspiegel von 111 mg/100 ml vor Therapiebeginn auf 103 mg/100 ml unter Therapie, wobei die Triglyceridwerte der Patienten hierbei deutlich über den Serumwerten der Kontrollpersonen mit 68 mg/100 ml lagen.

Abb. 10 veranschaulicht, daß die Erniedrigung des Triglyceridserumspiegels unter Schilddrüsenhormonsubstitution relativ kontinuierlich verlief.

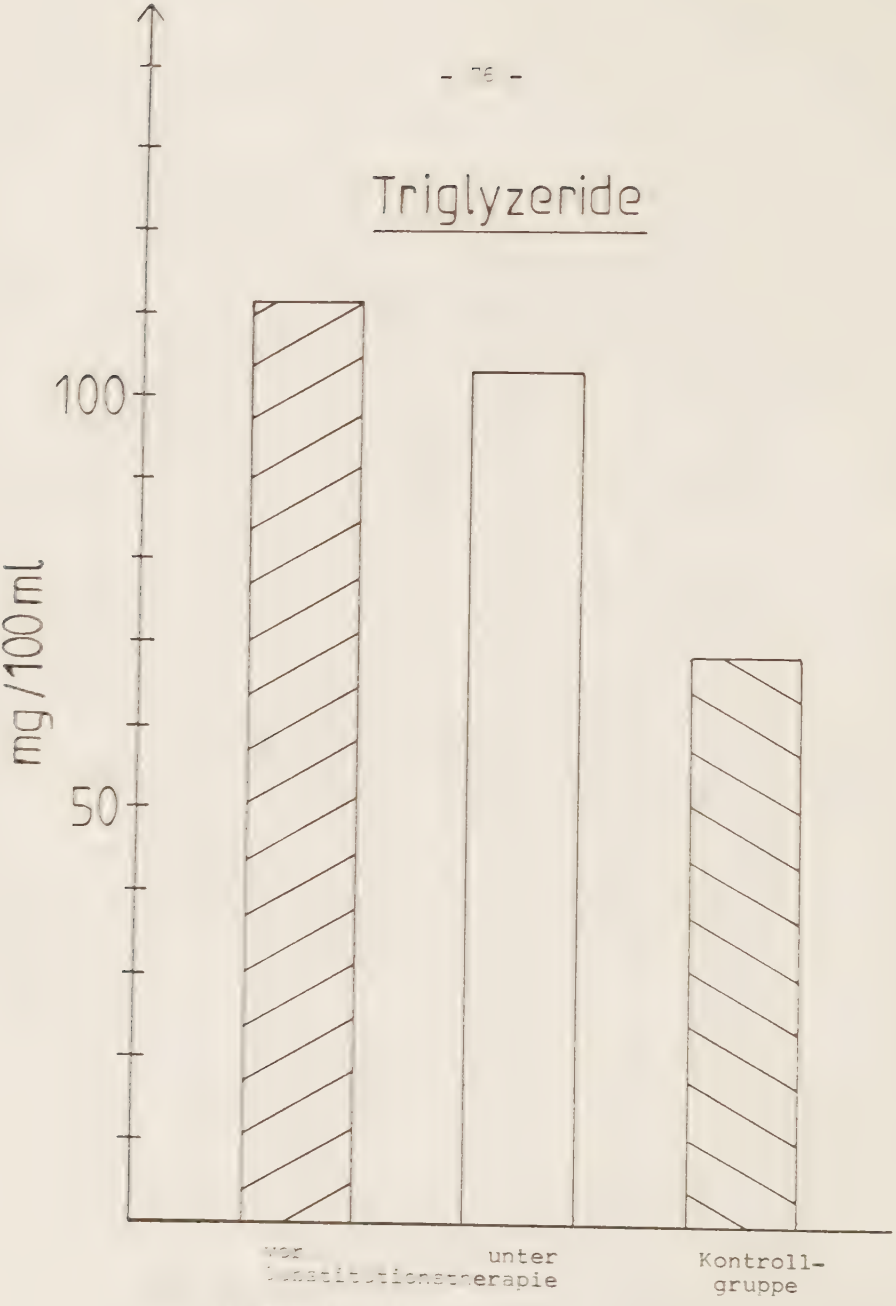


Abb. 13: Triglyceridserumspiegel in mg/100 ml bei 15 Patienten mit blander Struma vor und unter Schilddrüsenhormonsubstitution im Vergleich zu 15 schilddrüsengesunden Probanden (Kontrollgruppe)

10. DISKUSSION

Der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und Lipid- und Lipoproteinmetabolismus bzw. deren Abhängigkeit voneinander ist seit langem bekannt und beschrieben. Schon kurz nach Einführung der Serumlipidbestimmungsmethoden wurde evident, daß eine annäherungsweise inverse Korrelation zwischen Plasmalipidspiegel und Schilddrüsenfunktionszustand besteht (40).

So wiesen bereits 1922 Epstein und Lande auf erhöhte Cholesterinspiegel bei Hypothyreose hin (41). 1928 zeigten sich Gardner und Gainsborough (41) beeindruckt von der Hypercholesterinämie der myxödematösen Patienten sowie dem raschen Abfall der Cholesterinkonzentrationen nach Thyroxinbehandlung. Schon den Klinikern des 19. Jahrhunderts war bekannt, daß es angesichts der pathologischen Energieverschwendung des Hyperthyreoten zu einem Schwund des Fettgewebes kommt, was gemäß neueren Untersuchungen auf die vermehrte Lipolyse bei gesteigertem Turnover der freien Fettsäuren zurückzuführen ist (1,5). Forschungsergebnisse der letzten Zeit verweisen auch auf signifikante Zusammenhänge zwischen dem Verhalten der Lipoproteine des Plasmas und den Schilddrüsenhormonkonzentrationen, wobei besonders das Low Density Lipoprotein, weniger das High Density Lipoprotein und Very Low Density Lipoprotein auf Veränderungen des Schilddrüsenfunktionszustands und auf exogene Schilddrüsenhormonzufuhr reagiert (9,13,15,18). Jedoch mit Ausnahme der Therapie der Hyperlipidämien schilddrüsengesunder, athe-

untersucht. Bei einem Trend zur unteren Grenze der Normalwerte waren alle Infarktpatienten euthyreot, 1 Patient hatte bei Zustand nach Strumektomie Schilddrüsenhormonwerte im hypothyreoten Bereich. Bei 1/4 der Patienten fand sich klinisch eine blande Struma im Stadium 1 - 3" (zitiert nach 60). Eine weitere Publikation belegt das Verhalten der Schilddrüsenhormone bei akutem Myokardinfarkt. Man konnte "in Abhängigkeit vom Infarkteintritt und -verlauf in Korrelation zu elektrokardiographischen, klinischen und enzymatischen Untersuchungen einen deutlichen Abfall von T_3 , jedoch keine T_4 - Auslenkung messen" (zitiert nach 60).

Zu etwas differenten Ergebnissen gelangten Untersucher, die den altersabhängigen T_3 - Abfall in Beziehung zur Verminderung der koronaren Todesfälle setzten und u.a. damit die statistisch gesicherte Reduzierung des Mortalitätszuwachses an Infarkt - Todesfällen nach dem 50. Lebensjahr erklärten (60).

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, daß Zusammenhänge zwischen metabolischen Schilddrüsenfunktionsänderungen und dem Auftreten von arteriosklerotischen Folgeerkrankungen, wie z.B. der koronaren Herzkrankheit (KHK) nachweisbar sind und die Bedeutung der Schilddrüsenerkrankungen bei der Beurteilung der Risikofaktoren für atherosklerotische Gefäßveränderungen nicht unterschätzt werden darf.

Das Verhalten des HDL - und des LDL - Cholesterins bei Patienten mit blander Struma wurde bisher nicht beachtet, obwohl gerade diesen Lipid - Parametern - wie unter Punkt 3. ausgeführt - eine prognostische

Bedeutung in der Beurteilung des Atherosklerose-risikos zukommt.

Zwar müssen bei der Atherosklerosebeurteilung jedes einzelnen Patienten weitere Parameter wie z.B. Blutdruck, Zigarettenkonsum, Adipositas, andere Stoffwechselerkrankungen wie Diabetis mellitus, Hyperuricämie etc. berücksichtigt werden, jedoch zeigen die Arbeiten von Assmann et al. (31), daß zwischen dem Grad des individuellen kumultativen koronaren Risikos und dem HDL - Cholesterinserumspiegel eine eindeutige negative Korrelation besteht.

Zusätzlich bleibt abzuwarten, ob dem HDL - Cholesterin als Gesamtkomplex die Stellung als Antirisikofaktor für Atherosklerose erhalten bleibt, da jüngste Forschungsergebnisse dem High Density Lipoprotein eine größere Heterogenität zuschreiben, als bisher angenommen wurde und in den epidemiologischen Studien berücksichtigt werden konnte (20). Diese Untersuchungen deuten darauf hin, daß in Zukunft über das HDL und LDL hinaus weitere Lipoproteine bzw. Lipoproteinuntergruppen bestimmt werden müssen, um ein Atheroskleroserisiko zu erfassen oder einen Antirisikofaktor zu definieren.

Es bleibt aber zum jetzigen Zeitpunkt festzuhalten, daß man hohe HDL - Werte bei Personen mit aktivem Katabolismus findet, in deren Plasma die atherogenen VLDL, IDL und LDL nur relativ kurz verweilen und schnell metabolisiert werden können (20).

Demnach vermitteln HDL - und LDL - Cholesterinkonzentrationen aussagekräftige Daten in der Beurteilung des Lipidstatus.

Diese Dissertation hatte die Aufgabe, einen Überblick über die bisher bekannten physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge des Lipid- und Lipoproteinhaushalts in Abhängigkeit vom Schilddrüsenfunktionszustand zu geben, die therapeutischen Möglichkeiten einer konsequenten Substitutionstherapie bei Schilddrüsenhormonmangel aufzuzeigen sowie bei wenigen Patienten mit blander Struma vor und während Substitutionstherapie mit 100 ug T_4 , 10 ug T_3 und 50 bzw. 100 ug Jodid pro Tag die Beeinflußbarkeit der Plasmalipide unter besonderer Berücksichtigung des HDL - und LDL - Cholesterins zu beobachten.

Statistisch verbindliche Aussagen zum experimentellen Teil dieser Arbeit sind noch nicht möglich, da erstens die Plasmalipidspiegel der Patienten im Normbereich lagen und zweitens die Zahl der Patienten, die zur Verfügung standen und die sich regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen wiedervorstellten, zu gering war. Dennoch ist innerhalb dieses kleinen Kollektivs von Patienten mit blander Struma die Tendenz zu erkennen, daß im Laufe der Substitutionstherapie mit Suppression der endogenen thyreotropen Stimulation ein LDL - Cholesterin - Abfall sowie ein HDL - Cholesterin - Anstieg zu verzeichnen ist. Bei der hohen Wertigkeit dieser beiden Lipidfraktionen und der Trägheit der Beeinflußbarkeit der Serumlipidwerte sollte dieses Ergebnis einen Ansatzpunkt liefern, anhand eines größeren Kollektivs in einem Doppelblindversuch den Einfluß der Schilddrüsenhormone auf das HDL - und LDL - Cholesterin mit Wertung des Atheroskleroserisikos umfassender zu untersuchen.

Da nach den vorliegenden Befunden und jüngsten Untersuchungen (1) eine signifikante Erhöhung der Cholesterinwerte im Vergleich zu Kontrollen nur bei einer voll ausgeprägten Hypothyreose auftritt, erscheint es als sinnvoll, gerade bei solchen Patienten die Bestimmung des HDL - und LDL - Cholesterins vorzunehmen, bei denen bereits eine Verschiebung des Transports des Cholesterins im Plasma von den High Density Lipoproteinen zu den Low Density Lipoproteinen vorliegen könnte.

In dieser Arbeit hat sich bestätigt, daß eine Struma nicht nur eine morphologische Veränderung der Schilddrüse ist, sondern daß sie auch eine Stoffwechselstörung mit strumigener TSH - Ausschüttung im Sinne einer latenten Hypothyreose darstellt, durch die stets eine Lipidstoffwechselstörung verursacht sein kann. Somit dient die medikamentöse Strumatherapie mit physiologischen Schilddrüsenhormonen sowohl der Rückbildung der Struma und der Suppression der strumigenen Stimulation als auch der Therapie einer Störung im Lipidstoffwechsel, an die man bei Schilddrüsenerkrankungen immer denken sollte.

11. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Abhängigkeit des Lipid - und Lipoproteinmetabolismus von der Schilddrüsenfunktion und der medikamentösen Beeinflussung der Lipidparameter durch Schilddrüsenhormone bei Patienten mit blander Struma.

Es wird dargestellt, daß die tägliche Sekretionsrate der Schilddrüse für L - Thyroxin ca. 85 ug und für L - Trijodthyronin ca. 10 ug beträgt, wobei in der Peripherie ca. 40 ug Thyroxin zu Trijodthyronin umgewandelt wird. Die Inkretion der Schilddrüsenhormone wird durch einen hypothalamisch - hypophysären Regelkreis überwacht und gesteuert. Thyroxin und Trijodthyronin beeinflussen nach Bindung an spezifische Rezeptoren wahrscheinlich die Transkription von DNA und RNA im Zellkern, wobei auch die Aktivierung des Adenylcyclasesystems mit zyklischem 3'-5' - AMP als "second messenger" eine bedeutende Rolle spielt.

Durch diese Mechanismen können die Schilddrüsenhormone auch die Bildung der Enzyme induzieren, die für Synthese und Katabolismus der Lipide und Lipoproteine im Plasma erforderlich sind.

Der Einfluß der Schilddrüsenhormone auf das Cholesterin ist besonders evident. Dabei zeigt sich, daß die Schilddrüsenhormone die Ausscheidung des Cholesterins in den Darm sowie den Abbau in der Leber wesentlich stärker beeinflussen als die Synthese, während die Absorption des Cholesterins im Darm nicht unter direkter Kontrolle der Schilddrüsenhormone steht.

Eine starke Beeinflussung durch die Schilddrüsenhormone erfahren auch die freien Fettsäuren. Der Turnover der freien Fettsäuren im Plasma ist den Konzentrationen von Thyroxin und Trijodthyronin direkt proportional, wobei die Katecholamine als Mittler für die Stimulierung der Lipolyse dienen.

Beziehungen der Schilddrüsenhormone zu Triglycerid - und Phospholipidstoffwechsel sind ebenfalls nachweisbar.

Bezüglich der Lipoproteine des Plasmas - Chylomikronen, VLDL, LDL, HDL - zeigt sich, daß die Low Density - und Very Low Density Lipoproteine am stärksten unter dem Einfluß von Thyroxin und Trijodthyronin stehen, was unter anderem durch ihren hohen Cholesterinanteil erklärbar ist.

Die Schilddrüsenhormone steuern nicht nur den Metabolismus der Lipide und die Zusammensetzung der Lipoproteine, sondern auch ihre Verweildauer im Plasma, ihre Aufnahme in die Zellen sowie ihre Elimination aus dem Blut und beeinflussen somit u.a. die Entstehung einer arteriellen Verschlußkrankheit.

Für die exakte Beurteilung eines Atheroskleroserisikos ist die Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson wichtig und aussagekräftig.

Der Einfluß der Schilddrüsenfunktionsstörungen auf den Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel wird bei der Hypo- und Hyperthyreose untersucht. Die Hypothyreose kann in verschiedenen Abstufungen auftreten, die von der latenten, klinisch kaum auffälligen Unterfunktion bis hin zum Vollbild des Myxödems reicht, wobei je-

doch die Lipidstoffwechselstörungen zu den empfindlichen Parametern der Schilddrüsenfunktion gehören.

Eine Hypothyreose verursacht regelmäßig eine Erhöhung des Plasmacholesterinspiegels, weil der Katabolismus des Cholesterins in der Leber und die Elimination in Galle und Darm stärker durch den Mangel an Schilddrüsenhormon gehemmt wird als die ebenfalls reduzierte Synthese des Cholesterins in der Leber.

Auch die Triglyceridplasmakonzentration kann infolge reduziertem Katabolismus bei der Hypothyreose erhöht sein. Gemäß der Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson findet man beim Myxödem vorwiegend eine Hyperlipoproteinämie des Typs II a mit Hypercholesterinämie oder des Typs II b mit Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie, selten jedoch den Typ III, der durch Auftreten einer breiten beta - Bande in der Lipoproteinelektrophorese charakterisiert wird.

Bei allen drei Typen ist das Atheroskleroserisiko erhöht, was u.a. auf den herabgesetzten LDL - Katabolismus sowie die deutlich verlängerte Halbwertzeit des LDL - Proteins und das verschobene Cholesterin : Triglycerid - Verhältnis in den VLDL zurückzuführen ist.

Pathognomonisch für die Hyperthyreose ist ein Hypermetabolismus des gesamten Stoffwechsels, wobei die freien Fettsäuren als Kalorienträger erster Ordnung fungieren. Man findet einen der Plasmakonzentration von T_3 und T_4 direkt proportional gesteigerten Turnover der freien Fettsäuren, der aus einer gesteigerten Synthese in der Leber sowie aus einer starken

Lipolyse im Fettgewebe resultiert. Die Schilddrüsenhormone sind hierbei an die Vermittlerfunktion der Katecholamine gebunden.

Typische Veränderungen des Plasmatriglyceridspiegels lassen sich bei Hyperthyreose nicht nachweisen, denn gesteigerte Produktion endogener Triglyceride und beschleunigte Elimination aus dem Plasma stehen im Gleichgewicht. Auch die Erniedrigung der Plasmacholesterinwerte wird in engen Grenzen gehalten, wobei der Serumspiegel sich an der unteren Normgrenze bewegt.

Entgegengesetzt zu den Befunden bei der Hypothyreose stellen sich die Verhältnisse des Lipoproteinmetabolismus bei der Hyperthyreose dar. Der Katabolismus der Lipoproteine - besonders der LDL und VLDL - ist stark beschleunigt und die HWZ erheblich erniedrigt. Gelegentlich kann bei der Hyperthyreose ein abnormes Lipoprotein mit beta - Lipoproteinbande in der HDL - Fraktion gefunden werden, welches gut mit dem Lipidstatus eines Hyperthyreoten korreliert, da es normale Triglycerid- und Phospholipidgehalte aufweist, jedoch reich an Protein und arm an Cholesterin ist.

Es zeigt sich, daß das Atheroskleroserisiko bei einer Hyperthyreose infolge der Hypocholesterinämie und des gesteigerten LDL - Katabolismus als gering einzuschätzen ist.

Weiterhin wird auf die Therapie mit exogenen Schilddrüsenhormonen eingegangen, wobei man zwischen einer Substitutionstherapie mit physiologischen L - Schilddrüsenhormonen und der Therapie mit synthetischen D - Hormonen und Thyroxin - Analoga unterscheidet.

Die Therapie mit physiologischen Schilddrüsenhormonen, die bei Schilddrüsenunterfunktionszuständen erforderlich wird, bewirkt einen signifikanten Abfall der Cholesterinplasmawerte sowie ebenfalls - zwar nicht unumstritten - eine Senkung erhöhter Plasmatriglyceridspiegel. Die Auswirkungen der Schilddrüsenhormonsubstitution zeigen sich auch in einem zur Norm zurückgeführten Katabolismus der Low Density Lipoproteine sowie in einer Normalisierung des Cholesterin : Triglyceridverhältnisses in den Very Low Density Lipoproteinen. Somit scheint das erhöhte Atheroskleroserisiko bei Schilddrüsenhormondefizit durch physiologische Substitutionstherapie mit L - Hormonen zumindest teilweise reversibel zu sein. Die Zufuhr von D - Schilddrüsenhormonen bzw. analogen Substanzen wurde zur Therapie von Hyperlipoproteinämien schilddrüsenunabhängiger Genese eingesetzt, in dem Bestreben, einen selektiven Effekt auf den Lipidstoffwechsel ohne hypermetabolische Nebenwirkungen zu erreichen. Trotz einer Vielzahl von chemisch variierten Thyroxin - analogen lipidsenkenden Substanzen konnten sich diese Medikamente nicht durchsetzen, weil die Rate der Nebenwirkungen den Therapieerfolg in Frage stellte.

Die experimentelle Fragestellung dieser Arbeit beschäftigt sich damit, ob Patienten mit blander Struma eine latente Hypothyreose aufweisen und unter vergleichbaren Fettstoffwechselstörungen leiden wie sie bei einer manifesten Hypothyreose auftreten.

Außerdem wird der Einfluß einer oral applizierten Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie mit 100 ug T_4, 10 ug T_3 und 50 bzw. 100 ug Jodid pro Tag auf die

Lipide und Lipoproteine des Plasmas untersucht.

Bei 13 Patienten mit blander Struma wurden der T_4 -, der T_3 - und der TSH - Serumspiegel vor und nach TRH - Injektion sowie die Plasmakonzentrationen des Cholesterins, der Triglyceride, des HDL - und des LDL - Cholesterins vor und monatlich nach Einsetzen der Substitutionstherapie über einen Zeitraum von fünf Monaten untersucht. Diesen Probanden wurden 15 schilddrüsengesunde Vergleichspersonen gegenübergestellt.

Die Ergebnisse aller Patienten und die der Vergleichspersonen wurden gemittelt und graphisch dargestellt.

Es ergibt sich, daß die Serumkonzentrationen für Thyroxin und Trijodthyronin vor Therapiebeginn im unteren Normbereich rangieren und somit deutlich unter den Werten der Kontrollgruppe liegen. Unter exogener Hormonzufuhr steigen die T_4 - und T_3 - Serumspiegel erkennbar an, wobei diese Wirkung bereits einen Monat nach Einsetzen der Therapie nachweisbar ist.

Auch der basale TSH - Wert sowie der TSH - Wert 30 Minuten nach TRH - Belastung zeigen, daß die Strumen vor Therapiebeginn keine aktuelle Wachstumstendenz aufweisen und daß die TSH - Serumspiegel lediglich der Persistenz der Strumen dienten, somit ein strumigener steady state vorlag. Unter Substitutionstherapie gelang es, die endogene strumigene Stimulation zu supprimieren.

Eine allgemeingültige definitive Aussage zu den Ergebnissen der Lipidparameter muß offen gelassen werden, da die Lipidspiegel der Patienten nicht patho-

logisch erhöht waren und insgesamt die Anzahl der Patienten zu gering war. Dennoch läßt sich aus den Resultaten die Tendenz erkennen, daß unter Schilddrüsenhormonsubstitutionstherapie ein HDL - Cholesterin - Anstieg und ein LDL - Cholesterin - Abfall zu verzeichnen ist.

Die Bedeutung dieser Arbeit wird darin gesehen, einen umfassenden Einblick in die metabolischen Abhängigkeiten von Schilddrüsenhormon - und Lipid - und Lipoproteinhaushalt zu geben und anzuregen, anhand eines größeren Kollektivs in einem Doppelblindversuch die Einflußnahme einer Substitutionstherapie bei blanden Strumen auf die Parameter HDL - Cholesterin und LDL - Cholesterin zu überprüfen, auch in Bezug auf das Atheroskleroserisiko.

12. LITERATUR

(1) Karl Oberdisse, E. Klein, D. Reinwein:
Die Krankheiten der Schilddrüse
Thieme Verlag (1980)

(2) F.A. Horster, C. Böhm:
Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten
Scripta Medica Merck / 2, (1979)

(3) F.A. Horster:
Schilddrüsenkrankheiten - Diagnose und Therapie in der Praxis
Deutscher Ärzte-Verlag FT 25 (1981)

(4) P.A. Bastenie:
Thyroide et Lipides Plasmatiques
Acta cardiol. Suppl. XV (1972) S. 50

(5) H. Wieland:
Einfluß der Schilddrüsenhormone auf den Lipidstoffwechsel
Handbuch der inneren Medizin, 5. Auflage,
7. Band, Teil 4

(6) L. Vanhaelst, P. Neve, P. Chailly, P.A. Bastenie:
Coronary-Artery Disease in Hypothyroidism
The Lancet II (1967) S. 800 - 802

(7) L. Vanhaelst, P. Neve, P.A. Bastenie:
Coronary-Artery Disease in Myxoedema
The Lancet II (1967) S. 1257 - 1258

(8) T.A. Miettinen:
Mechanism of Serum Cholesterol Reduction
by Thyroid Hormones in Hypothyroidism
J. Lab. Clin. Med., Vol. 71 Number 4
(1968) S. 537 - 547

(9) S. Rössner, U. Rosenquist:
Serum Lipoproteins and the Intravenous
Fat Tolerance Test in Hypothyroid Patients
Before and During Substitution Therapy
Atherosclerosis, Vol. 20 (1974) S. 365 - 381

(10) [illegible], D. Porte, R.H. Williams:
The Effect of Diet and Thyroxin on Plasma
Lipids in Myxedema
Metabolism, Vol. 15 (1966) S. 123 - 134

(11) B.R. Tulloch, B. Lewis, T. Russell Fraser:
Triglyceride Metabolism in Thyroid Disease
The Lancet (1973) S. 391 - 394

(12) B.R. Tulloch:
Lipid Changes in Thyroid Disease:
The Effect of Thyroxine and Analogues
Proc. Roy. Soc. Med., Vol. 67 (1974) S. 670-671

(13) M.A. Mishkel, S.M. Crowther:
Hypothyroidism, an Important Cause of
Reversible Hyperlipidemia
Clin. Chim. Acta, Vol. 74 (1977) S. 139-151

(14) W.M.G. Tunbridge, D.C. Evered, R. Hall,
D. Appleton, M. Brewis, F. Clark, J. Grimley
Evans, E. Young, T. Bird, P.A. Smith:
Lipid Profiles and Cardiovascular Disease
in the Whickham Area with Particular
Reference to the Thyroid Failure
Clin. Endocrinol., Vol. 7 (1977) S. 495-508

15 M.L. Wahlquist, N.H. Fidge, F. Lomas:
Lipoprotein Composition in Hypothyroidism
Clin. Chim. Acta, Vol. 77 (1977) S. 269-274

16 Th. Zilker, P. Bottermann:
Beeinflussung des Kohlenhydrat - und Fett-
stoffwechsels bei der Hyperthyreose durch
Betarezeptorenblockade
Med. Klin. 73, (1978) S. 250-253

17 P. Berchtold, M. Berger:
HDL - Cholesterin, ein Schutzfaktor gegen
die koronare Herzkrankheit
Dtsch. med. Wschr., Nr. 40 Jahrgang 103
(1978) S. 1537 - 1540

18 K.W. Walton, P.J. Scott, P.W. Dykes,
J.W.L. Davies:
The Significance of Alterations in Serum
Lipids in Thyroid Dysfunction
Clin. Sci., 29 (1965) S. 217-238

19 H. Bara'nska, J. Iwa'nska, M. Konieczna:
Serum Lipoproteins in Hypothyroidism
Pol. Tyg. Lek., Vol. 33 (1978) S. 1169-1172

20 G.M. Kostner:
High Density Lipoproteine: "Der status quo"
Wien. klin. Wschr., Jg 92 Heft 19 (1980)
S. 685-692

21 Peter Schwandt:
Fettstoffwechselstörungen - Eine Standort-
bestimmung
MMW Medizin Verlag München (1980)

(22) H.O. Bang, J. Dyerberg, A.B. Nielsen:
Plasma Lipids and Lipoprotein Pattern
in Greenland West Coast Eskimos
Lancet I, (1951) S. 1143 - 1145

(23) F. Zimmer, V. Riebeling, B. Benke,
J. Schuster, H. Roskamm:
Das LDL - HDL - Verhältnis bei Patienten
mit Koronarsklerose
Z. Kardiol., 69, (1980) S. 149-153

(24) L.E. Böttiger, L.A. Carlson:
Risk Factors for Ischaemic Vascular Death
in Men in the Stockholm Prospektive Study
Atherosclerosis, 36, (1980) S. 389-408

(25) G. Jutz, H.J. Schlegel:
Die Lipoproteine: Schlüssel zur Atherosklerose
Swiss Med.I, Nr. 7/8, (1979) S. 37-49

(26) G.J. Miller, N.E. Miller, M.T. Ashcroft:
Inverse Relationship in Jamaica between
Plasma High Density Lipoprotein Cholesterol
Concentration and Coronary - Disease Risk
as Predicted by Multiple Risk-Factor Status
Clin. Sci. Molec. Med., 51, (1976) S. 475-482

(27) G.J. Miller, N.E. Miller:
Plasma High Density Lipoprotein Concentration
and Development of Ischaemic Heart Disease
Lancet I, (1975) S. 16-19

(28) H. Greten:
Risikofaktor Hyperlipidämie
Münch. med. Wschr. 120, (1978) Nr. 19, S.34/35

[29] T. Gordon, W.P. Castelli, M.C. Hjortland, W.B. Kannel, T.R. Dawber:
Predicting Coronary Heart Disease in Middle-aged and Older Persons
J. Amer. Med. Ass., 238 (1977) S. 497–504

[30] D.S. Miles:
High Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease
Scand. J. clin. Lab. Invest. 37 (1977) S.191–194

[31] G. Assmann, H. Schriewer, W. Oberwittler:
Klinik und Pathobiochemie der High Density Lipoproteine
Klin. Wschr. 55, (1981) S. 797–798

[32] S. Rossner, M.B. Wallin, K.E. Hellenius, L. Ahlborg, C.E. Wibell:
Normal Serum-Cholesterol but Low HDL-Cholesterol Concentration in Young Patients with Ischaemic Cerebrovascular Disease
Lancet I, (1978) S. 577–579

[33] P.J. Jenkins, R.W. Harper, P.J. Nestel:
Severity of Coronary Atherosclerosis Related to Lipoprotein Concentration
Brit. Med. J. II, (1978) S. 388–91

[34] S. Stein, T. Stein:
High Density Lipoproteins Reduce the Uptake of Low Density Lipoproteins by Human Endothelial Cells in Culture
Biochem. Biophys. Acta 431, (1976) S.343–348

(35) Y. Stein, O. Stein:
Catabolism and Removal of Cholesterol from Intact Cells
in: Atherosclerosis - is it reversible?
Eds. G. Schettler, E. Stange, R.W. Wissler
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
(1978) S. 63

(36) Th.E. Carew, Th. Koschinsky, S.B. Hayes, D. Steinberg:
A Mechanism by which High Density Lipoproteins May Slow the Atherogenic Process
Lancet I, (1976) S. 1315-1317

(37) H. Wieland, D. Seidel, V. Wiegand, H. Kreuzer:
Serum Lipoproteins and Coronary Artery Disease (CAD)
Atherosclerosis, 36, (1980) S. 427-439

(38) D.S. Fredrickson, P.I. Levy, R.S. Lees:
Fat Transport in Lipoproteins - an Integrated Approach to Mechanisms and Disorders
New Engl. J. Med. 276, (1967) S.34,94,148,215,273

(39) Walter Siegenthaler:
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage
(1976)

(40) G.S. Boyd, M.F. Oliver:
Thyroid Hormones and Plasma Lipids
Brit. Med. Bull., Vol. 16/2, (1960), S.138-142

(41) M.L. Sachs:
Abnormalities of Cholesterol Metabolism
in Hypothyroidism and the Effect of
Treatment with Thyroid Hormones and
Thyroxin Analogues
J.Chron.Dis., Vol. 14/5, (1961) S. 515-536

42 S. Tursunov, B. Makhmudov, K.H. Dalimov,
A.M. Zagudaev, S. Mussaimov:
Characteristics of the Course of Ischaemic
Heart Disease in Thyroid Hypofunktion
Kardiologica. Vol. 19 3. (1979) S. 26-31

43 R.G. Gould, G.V. Leroy, G. Okita, J.J. Kabard,
P. Keegan, D.M. Bergenstal:
The Use of C ^{14}-labeled Acetate to Study
Cholesterol Metabolism in Man
J.Lab.Clin.Med. 46 (1955) S. 372

44 G.S. Kurland, J.L. Lucas, A.S. Freedberg:
The Metabolism of Intravenously Infused
C_{14}-Labeled Cholesterol in Euthyroidism
and Myxedema
J.Lab.Clin.Med. Vol. 57/4, (1961) S. 574-585

(45) T. Hosmino, S. Aya, T. Yamazaki, T. Hyabe,
T. Wanda, T. NaNamura:
Akuter Myokardinfarkt bei einem junger
Patienter mit Hyperthyreose
Z.Kardiol. Vol. 67/2. (1978) S. 99-103

46 H.H. Vogelberg:
Lipidsenkende Medikamente
Med.Klin. 74. (1979) S. 1171-1178

(47) A. Rakow, H.U. Klör, E. Küter, H.H. Ditschuneit, H. Ditschuneit: Treatment of Type II Hyperlipoproteinemia with D - Thyroxine Atherosclerosis, 24, (1976) S. 369-380

(48) P.C. Scriba, C.R. Pickardt: Stellung der Struma unter den Schilddrüsenerkrankungen Therapiewoche 21, (1974) S. 2318-2323

(49) C.R. Pickardt, F. Erhardt, J. Grüner, K. Horn, P.C. Scriba: Stimulation der TSH - Sekretion durch TRH bei blander Struma: Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen Klin.Wschr. 50, (1972) S. 1134 - 1137

(50) C.R. Pickardt, F. Erhardt, H. Horn, P. Lehnert, P.C. Scriba: Therapeutische Suppression der TSH - Sekretion bei blander Struma, Rezidiv-struma und zur Rezidivprophylaxe nach Strumaresektion Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 80, (1974) S.1352-55

(51) F.A. Horster, G. Klusmann, W. Wildmeister: Der Kropf: Eine endemische Krankheit in der Bundesrepublik? Dtsch.med.Wschr. 100, (1975) S. 8/9

(52) F. Hofstädter, D. Ladurner, G. Leitner: Die endemische Struma vor und nach der Kropfprophylaxe Dtsch.med.Wschr. 105 (1980) S. 296-302

(53) A. Steck, B. Steck, M.P. König, H. Studer:
Auswirkungen einer verbesserten Jodprophylaxe auf Kropfendemie und Jodstoffwechsel
Schweiz.med.Wschr. 102, (1972) S. 829-837

(54) M. Riek, H. Kohler, M.P. König, H. Bürgi, H. Studer:
Zur Pathogenese des Knotenkropfes
Therapiewoche 21, (1974) S. 2332-2342

(55) D.P. Mertz:
Das Kropfproblem im südbadischen Endemiegebiet
Therapiewoche 21, (1974) S. 2380-2389

(56) E. Miloni, H. Studer:
Functional and Morphologic Particularities of the Autonomous Follicles in Human Goiters
J.Molec.Med. 4, (1980) S. 7 - 20

(57) E. Klein:
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten
Dtsch. Med. Wschr. 98, (1973) S. 2250

(58) K.J. Schmidt, G. Rothenbuchner, H.H. Reiser, K. Diehl, H. Schuster, U. Herzberg:
Die kausale Therapie der primär-blanden Struma mit L - Thyroxin
Dtsch. Med. Wschr. 105, (1980) S. 1015-1018

(59) F.A. Horster:
Diagnostik und Therapie der blanden Struma
Therapiewoche 27, (1977) S. 31-34

(60) H. Marek:
Themenheft: Schilddrüsenhormone und ihre Bedeutung im Stoffwechselverhalten bei der Herz-Kreislaufregulation der ischämischen Herzkrankheit.
Der Stellenwert hormonal-metabolischer Regulationen für die ischämische Herzkrankheit unter dem Aspekt der primären Prophylaxe
Z.ges.inn.Med. 35, (1980) Heft 10 S. 389 - 392

Herrn Prof. Dr. med. F. A. Horster möchte ich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlich danken.

Für technische Assistenz danke ich Frau Pitz und Frau Fischer.

Lebenslauf

Hans - Ulrich Eckerth

Geboren	16. Juli 1955
Eltern	Hans - Günter Eckerth, Realschuldirektor Elli Eckerth, geb. Garthe
Schulausbildung	Volksschule von 1962 bis 1966 Besuch eines mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums mit neusprachlichem Zweig von 1966 - 1974
Schulabschluß	1974 Abitur am städtischen Helmholtz - Gymnasium Hilden
Studium	Studium der Zahnmedizin im Sommersemester 1975 und Wintersemester 75/76 an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt am Main Studienwechsel und Aufnahme des Studiums der Humanmedizin zum Sommersemester 1976 an der Universität Düsseldorf August 1977 Ärztliche Vorprüfung August 1978 erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung August 1980 zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Oktober 1981 dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung November 1981 Approbation als Arzt
Berufsausübung	ab Dezember 1981 Assistenzarzt der Abteilung Anaesthesie des Krankenhauses Düsseldorf - Benrath